Entwicklung von Methoden zur Synthese von Strukturanaloga des Antibiotikums Moenomycin A

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Thomas Schubert
aus Essen

Bochum 1981

Entwicklung von Methoden zur Synthese von Strukturanaloga des Antibiotikums Moenomycin A

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Thomas Schubert
aus Essen

Bochum 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1979 bis März 1981 unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Peter Welzel an der Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum angefertigt.

Herr Professor Dr. Peter Welzel hat mir das Thema zur wissenschaftlichen Bearbeitung überlassen. Dafür und für sein nachhaltiges Interesse an der Durchführung dieser Arbeit, das sich in der laufenden Betreuung und in kritischen Anregungen aufgrund fruchtbarer Diskussionen niederschlug, habe ich ihm herzlich zu danken.

Herrn Dr. G. Huber von der Firma Hoechst bin ich für die Durchführung der antibakteriologischen Untersuchungen sehr zu Dank verpflichtet.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	ZUSAMMENFASSUNG	1
B.	EINLEITUNG	2
C.	ALLGEMEINER TEIL	11
I.	Zur Synthese von 9	11
II.	Versuche zur Synthese von (R,S)-3-Hydroxy-2-(1-octadecyloxy)propansäuremethylester (16) aus Glycerinsäure, Mandelsäure und Glycerin	13
III.	Synthese der (R)-2-Alkoxy-3-hydroxypropansäuremethylester 65 und 76 aus D-Mannit	47
IV.	Untersuchungen zur Anwendbarkeit des Phosphorsäuretriester-Verfahrens zur Phosphorilierung von 76	73
V.	Darstellung der Moenomycin A analogen Verbindung 9 (93) nach der Phosphorsäurediester-Methode	79
VI.	Spektroskopischer Vergleich von 76, 89, 92 und 93 (bzw. 9) mit den Moenomycin-Bruchstücken 5 und 7 und dem Ozonolyseprodukt 95 des hydrierten Moenomycins A	96
VII.	Prüfung der synthetischen Produkte 89, 92 und 93 auf antibakterielle Aktivität	105

VIII. Orientierende Versuche zur Synthese optisch aktiver, verzweigter Kohlenwasserstoffe und Darstellung einiger Derivate von 57 106

D. EXPERIMENTELLER TEIL 122

I. Ausgangsprodukt: (R,S)-2,3-Dihydroxypropansäuremethylester (10) 126

II. Ausgangsprodukt: (R,S)-2-Hydroxy-2-phenylethansäuremethylester (27) 130

III. Ausgangsprodukt: Glycerin (39) Darstellung der racemischen Verbindung 16 140

IV. Ausgangsprodukt: D-Mannit Synthese der (R)-konfigurierten Glycerinsäure-Derivate 65 und 76 165

V. Experimente zur Darstellung von Phosphorsäuretriestern 191

VI. Darstellung von 93 über 89 und 92 nach der Phosphorsäurediester-Methode 197

VII. Synthese von Derivaten der Verbindungen 40, 41 und 57 211

E. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 224

F. LITERATURVERZEICHNIS 225

A. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Synthese der Moenomycin A analogen Verbindung 9 (bzw. 93) wurde ausgehend von Glycerinsäure und Mandelsäuremethylester versucht, Verfahren zur Darstellung von optisch aktiven 2-O-Alkyl-Glycerinsäureestern zu entwickeln.

Glycerin als Ausgangsprodukt lieferte das racemische Glycerinsäurederivat 16 auf zwei Wegen.

Durch Entwicklung einer neuen Methode ausgehend von D-Mannit als chirale Vorstufe gelang die Synthese der (R)-konfigurierten Produkte 65 und 76.

Orientierende Versuche zur Darstellung von optisch aktiven, verzweigten Kohlenwasserstoffen aus 57 führten nicht zum Erfolg.

Unter Anwendung des Phosphorsäurediester-Verfahrens wurde über 89 und 92 das Zielmolekül, der Phosphorsäurediester 93, erhalten.

Die synthetisierten Verbindungen 89, 92 und 93 zeigten keine antibakterielle Wirksamkeit.

Mit Hilfe der ^{13}C-NMR-Daten von 76, 89, 92 und 5 und den Modellverbindungen 98 und 99 gelang eine Interpretation des Spektrums des aus Moenomycin isolierten Bruchstücks 7.

B. EINLEITUNG

I. Allgemeines zum Antibiotikum Moenomycin A

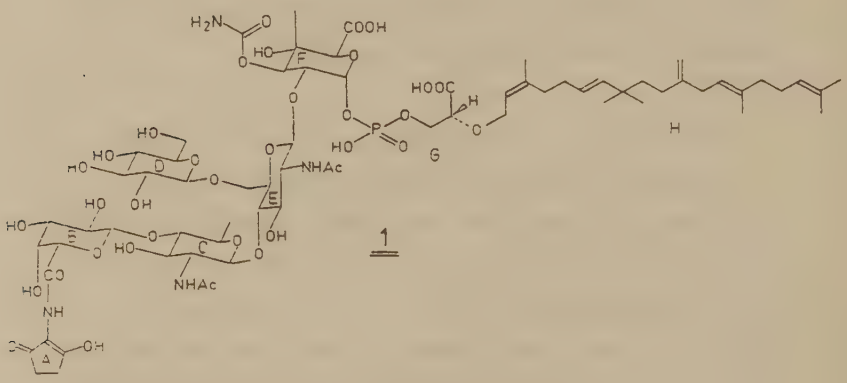
Moenomycin A gehört, wie die weiteren Komponenten des Moenomycinkomplexes, zu einer Gruppe von Antibiotika, die durch eine Phosphoglycolipidstruktur gekennzeichnet ist. Dieser Gruppe werden außerdem die Prasinomycine, Diumycine (Macarbomycine), 11837 R.P., 8036 R.P., 19402 R.P., Ensanchomycin, Prenomycin und das Pholipomycin zugerechnet, die alle Stoffwechselprodukte von Streptomyces-Arten sind[1].

Moenomycin A besitzt in-vivo hohe antibiotische Wirksamkeit gegenüber Gram-positiven Bakterien und ist auch gegenüber Gram-negativen, allerdings bei wesentlich höherer Dosierung, wirksam. Es zeichnet sich bei subcutaner Applikation durch eine Langzeitwirkung aus[2], die bei oraler Verabreichung nicht beobachtet wird, da die Phosphoglycolipidantibiotika nicht resorbiert werden. Diese Eigenschaft und die Tatsache, daß Moenomycin A ausgezeichnete wachstumsfördernde Wirkung besitzt, führte zur Verwendung als Futtermittelzusatzstoff in der Tierzüchtung.

Mit der Entdeckung des Moenomycins[3] und der verwandten Antibiotika und der Untersuchung der antibak-

teriologischen Eigenschaften begannen auch die Bemühungen um die Strukturaufklärung. Es zeigte sich, daß diese Moleküle Molmassen zwischen 1600-2100 besitzen, eine sehr komplexe Struktur aufweisen, bis heute nicht kristallisierbar waren und demzufolge einer direkten Strukturaufklärung nicht zugänglich sind.

Durch chemische Abbaumethoden gelang es letztlich, die komplette Struktur des Moenomycins A (1) aufzuklären.



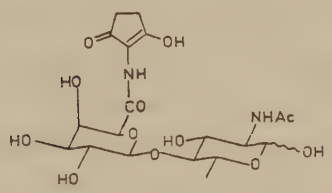
1

Totalhydrolyse mit Salzsäure lieferte D-Glucose (D)[4], 2-Amino-2-desoxy-D-glucose (E)[4], D-Chinovosamin (C)[4], Moenocinol (H)[5], 2-Aminocyclopentan-1,3-dion (A)[6], D-Moenuronsäure (F)[7], D-Phosphoglycerinsäure (G)[8] und einige Artefakte.

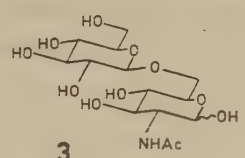
Abbau des Moenomycins A mit Trifluoressigsäure/2-Propanol führte zur Isolierung größerer Bruchstücke

des Moenomycins A und zum Nachweis von D-Galakturonsäure (B)[9], als weiterem Zuckerbaustein.

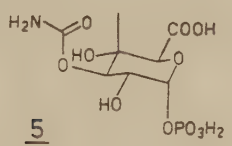
So konnten das den "Chromophor" (A) tragende Disaccharid (B-C) 2[10,11], der aus N-Acetyl-D-glucosamin (E) und D-Glucose (D) bestehende Baustein 3[12], das 3-O-Carbamoyl-D-moenuronsäure-α-1-phosphat (5)[13] und das größte, die Komponenten D,E,F, und G enthaltende Bruchstück 7[13] isoliert und charakterisiert werden.



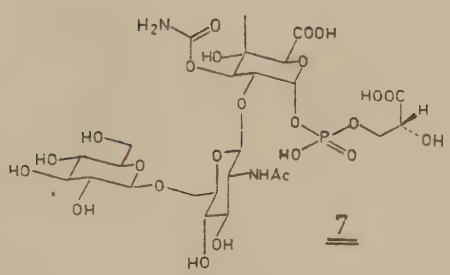
2



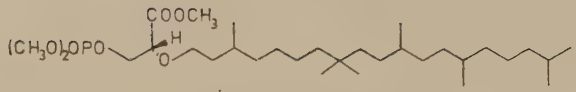
3



5



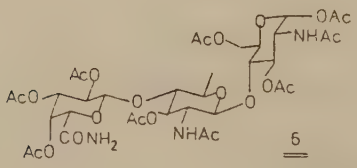
7



4

Durch Abbau von hydriertem Moenomycin wurde nach Veresterung das Bruchstück 4 erhalten, das die Anknüpfung des Moenocinols (H) an C-2 der Glycerinsäure bewies[14].

Die Isolierung des Trisaccharids 6 führte zur Identifizierung der letzten, noch fehlenden Verknüpfungsstelle von N-Acetyl-D-chinovosamin (C) und N-Acetyl-D-glucosamin (E) im Moenomycin A und ermöglichte den Strukturvorschlag 1 für dieses Phosphoglycolipidantibiotikum[15].

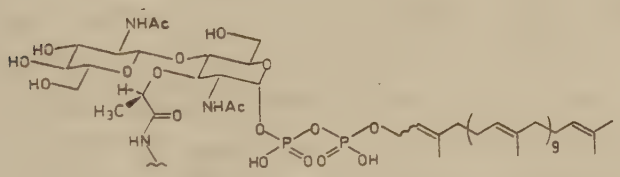


5

II. Zur Problemstellung

Wirkungsmechanismus und Wirkort des Moenomycins A und der verwandten Phosphoglycolipidantibiotika konnten bis heute nicht endgültig geklärt werden.

Nachgewiesen ist, daß Moenomycin A die Bakterienzellwandbiosynthese[16] in-vivo hemmt. Untersuchungen vor allem von Linnett und Strominger[17] an Staphylococcus aureus und von van Heijenoort[18] an Enzymfraktionen von E. coli K12 zeigten in-vitro, daß die Mureinbiosynthese auf der Stufe des lipidgebundenen Precursors N-Acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl-(pentapeptid)-diphosphoryl-undecaprenol (8) stehenbleibt.



8

Hieraus wurde die Vermutung abgeleitet, daß eine Peptidoglycanpolymerase, die die Transglycosidierung der Disaccharideinheit katalysiert, durch Moenomycin A gehemmt wird (Syntheseschritt [3] des Lipidcyclus zur Synthese von nicht verzweigten Peptidoglycanketten in Abb.1).

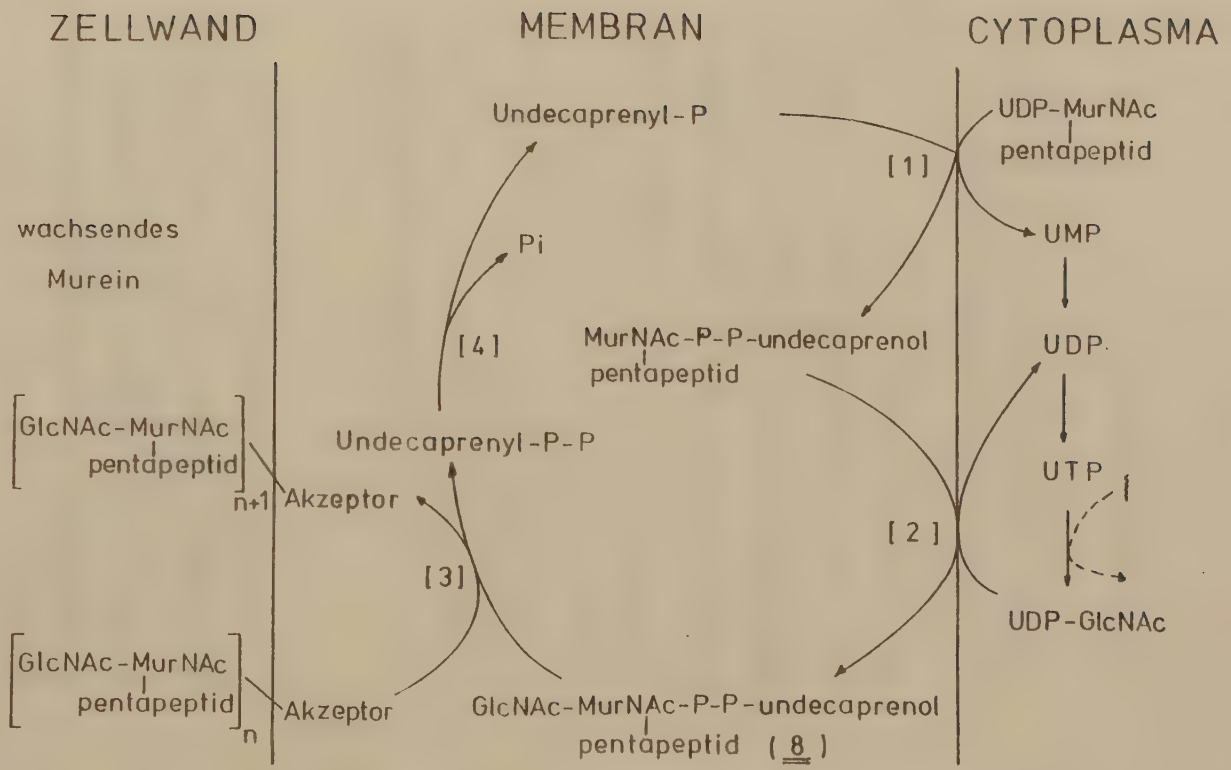
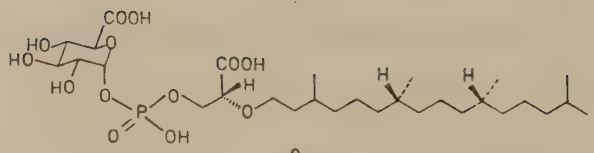


Abb. 1 Vereinfachtes Schema des Lipidcyclus der Bakterienzellwandbiosynthese

Wie jüngste Untersuchungen von van Heijenoort et al.[19] an E. coli K12 Stämmen zeigten, könnte ein Penicillin bindender Enzymkomplex (PBP-1b) für die Peptidoglycanpolymerisation verantwortlich sein. Moenomycin A erwies sich als starker Inhibitor der Polymeraseaktivität des PBP-1b. Auffallend war, daß die PBP-1b-Aktivität durch Zugabe einer PBP-1b Mangelmutante wesentlich gesteigert werden konnte, was andeutet, daß die Gesamtzusammenhänge des Mechanismus sehr kompliziert sein könnten, zumal das PBP-1b ein multifunktionaler Enzymkomplex zu sein scheint.

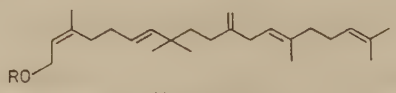
Nachdem die Struktur des Moenomycins A aufgeklärt war, sollte nun diese Arbeit durch Synthese erster, dem Moenomycin A analoger Partialstrukturen weitere Informationen über die Eigenschaften des Antibiotikums liefern.

Die Entscheidung, welcher Teil des Antibiotikums für eine Synthese herangezogen werden sollte, wurde im wesentlichen durch biochemische Aspekte beeinflußt. Durch die mehrfach aufgestellte Vermutung[17, 20], daß Moenomycin A aufgrund seiner Strukturanalogie zu der Peptidoglycanvorstufe 8 antibiotisch wirksam ist, wurde als Syntheseziel das Phosphoglycolipid 9, bestehend aus nur einem Zucker, Phosphoglycerinsäure und einem Lipidteil gewählt.

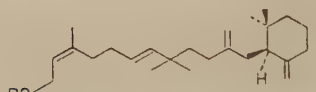


9

Mikrobiologische Untersuchungen mit hydriertem Moenomycin A haben gezeigt, daß die Doppelbindungen im Lipidteil Moenocinol nicht essentiell für die Wirksamkeit des Antibiotikums sind[21]. Auch die Tatsache, daß die Diumycine mit dem isomeren Alkohol Diumycinol hohe antibiotische Wiksamkeit haben und das Deslipidomoenomycin A völlig inaktiv ist[22], zeigt, daß lediglich die Anwesenheit eines Lipidteils für die Wirksamkeit relevant ist.



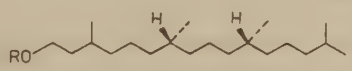
Moenocinol



Diumycinol

Perhydromoenocinol

Aus diesem Grunde wurde ein gesättigter Alkohol, das 2,3-Dihydrophytol, als Lipidkomponente für die Synthese gewählt.



2,3-Dihydrophytol

Zur weiteren Vereinfachung der Synthese sollten die 3-O-Carbamoylgruppe und der 4-Methylrest der Moenuronsäure nicht berücksichtigt werden, sondern als Uronsäureteil nur das Grundgerüst, D-Glucuronsäure, eingebaut werden.

Die Darstellung von 9 wurde auch geplant, um die spektroskopischen Daten der synthetischen Produkte mit denen von Bruchstücken des Moenomycins A zur weiteren Stützung des Strukturvorschlages 1 zu vergleichen und zusätzliche Daten zur Interpretation der Spektren des Bruchstückes 7 und des Moenomycins A zu bekommen, die so komplex sind, daß bisher nur wenige Signale eindeutig zuzuordnen waren[13].

Letztlich sollte geprüft werden, ob eine Struktur wie 9 bereits antibiotisch wirksam ist.

C. ALLGEMEINER TEIL

I. Zur Syntheseplanung von 9

1. Strategie

Bei Retrosyntheseüberlegungen[23] wurde schnell offenkundig, daß die Synthese am zweckmäßigsten in zwei Teilschritten durchgeführt werden sollte.

Zunächst sollte die Synthese eines optisch aktiven 2-O-Alkyl-Glycerinsäurederivates unter Verwendung eines chiralen Ausgangsproduktes mit bekannter Absolutkonfiguration realisiert werden ("chiral pool"-Strategie[24]).

Mit dieser Entscheidung war der zweite Teilabschnitt der Synthese bereits vorgegeben. In ihm mußte das optisch aktive Glycerinsäurederivat zum gewünschten Phosphorsäurediester phosphoriliert werden.

Die Verwendung von 3-D-Phosphoglycerinsäure als Ausgangsprodukt erschien im Hinblick auf die erforderliche 2-O-Alkylierung unzweckmäßig und wurde als alternativer Weg ausgeschlossen.

2. Wahl der chiralen Ausgangsstoffe

In Fortführung meiner Diplomarbeit[25] wurde zunächst nochmals die 2-O-Alkylierung von Glycerinsäuremethylester untersucht.

Parallel dazu wurde Mandelsäuremethylester als Ausgangssubstanz erprobt, wobei durch Abbau des aromatischen Ringes zur Carboxylgruppe das gewünschte C_3-Gerüst entstehen sollte.

Untersuchungen zur Darstellung eines racemischen 2-O-Alkyl-Glycerinsäurederivates aus Glycerin gab den Anstoß zum Einsatz von D-Mannit. Hierbei war nach geeigneter Variation dieser C_6-Verbindung die Darstellung des (R)-konfigurierten C_3-Körpers durch Diolspaltung möglich.

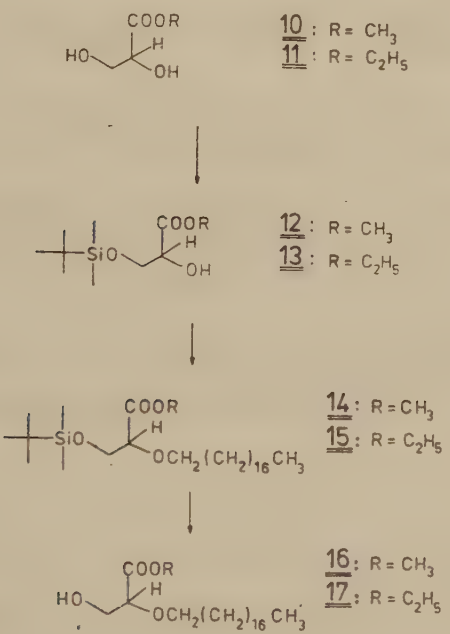
Die verschiedenen Synthesewege und die erzielten Ergebnisse werden im folgenden diskutiert.

II. Versuche zur Synthese von (R,S)-3-Hydroxy-2-(1-octadecyloxy)propansäuremethylester (16) aus Glycerinsäure, Mandelsäure und Glycerin

1. Glycerinsäuremethylester (10) als Ausgangsprodukt

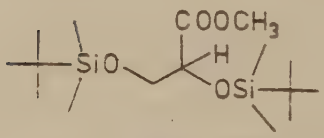
Der in meiner Diplomarbeit[25] untersuchte Syntheseweg beinhaltete die in Abb.2 gezeigte Reaktionssequenz. Die Versuche wurden mit racemischen Glycerinsäureestern als Modellsubstanzen durchgeführt.

Abb.2

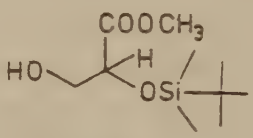


a) Silylierung von 10

Die Silylierung der primären Hydroxylgruppe von 10 unter Verwendung von Imidazol und tert-Butylchlordimethylsilan in Pyridin[26] bei Raumtemperatur gelang in einer Ausbeute von nur 30% an 12. Daneben lagen hohe Anteile der disilylierten Verbindung 18 (20%) und des sekundär silylierten Produktes 19 vor.



18

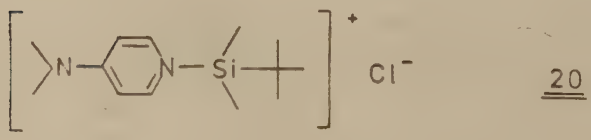


19

Wesentlich höhere Selektivität konnte nach zwei anderen Methoden erzielt werden.

Das Verfahren von Blackburne et al.[27] mit tert-Butylchlordimethylsilan in Pyridin bei 5°C lieferte 76% 12.

Als präparativ vorteilhafter erwies sich die Methode von Chandhary und Hernandez[28], die als silylierendes Agens die Verbindung 20 verwenden, die aus tert-



20

Butylchlordimethylsilan und katalytischen Mengen 4-Dimethylaminopyridin gebildet wird, wobei die katalysierende Base jeweils durch Triethylamin zurückgebildet wird. Aus 10 konnten auf diese Weise 75% 12 neben 2% 18 erhalten werden.

Der Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, daß als Lösungsmittel Methylenchlorid dient, was die Aufarbeitung wesentlich erleichtert.

b) Versuche zur O-Alkylierung von 12 bzw. 13

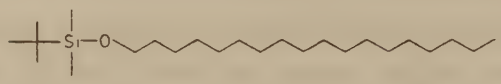
Bei 12 bzw. 13 sind wegen der Häufung an funktionellen Gruppen neben der gewünschten 2-O-Alkylierung Nebenreaktionen zu erwarten.

Insbesondere muß mit Racemisierung oder 2-C-Alkylierung (vgl. hierzu Branca und Fischli[29]), Eliminierung der zum Ester ß-ständigen Silyloxygruppe, Esterkondensation, Abspaltung der Silylschutzgruppe[30] und Silylgruppenwanderung[31] gerechnet werden.

Mit den herkömmlichen Verfahren - mit Natriumhydrid[32] und Silber(I)-oxid[33] als Base - konnten die gewünschten Produkte nicht erhalten werden.

So entstand mit Natriumhydrid und 1-Iodoctadecan in Tetrahydrofuran in 83% Ausbeute die Verbindung 21[25],

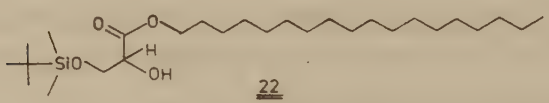
was auf die Eliminierung der Silyloxygruppe hinwies.



21

Von Seebach et al.[34] wurde eigens zur milden, racemisierbare Chiralitätszentren unberührt lassende O-Alkylierung von α-Hydroxyestern ein Verfahren mit Thallium(I)-alkoholat als Base entwickelt.

Das Thalliumalkoholat von 13 lieferte mit 1-Iodoctadecan in Acetonitril (48h bei 70°C) nur 10% 15, ferner 17% 1-Octadecanol und das Umesterungsprodukt 22.



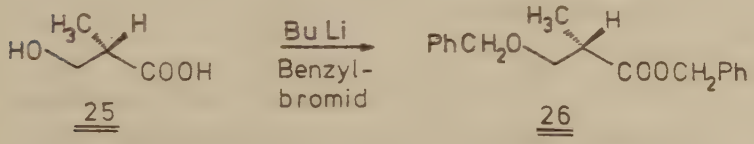
22

Auch der Milchsäureethylester(23) erbrachte unter den gleichen Bedingungen lediglich 5% (S)-2-(1-Octadecyloxy)propansäureethylester (24), was zeigt, daß die Silyloxygruppe in 13 nicht der Anlaß für die schlechte Ausbeute war.

Dagegen scheint die sehr langsame Reaktion zwischen dem eingesetzten Thalliumalkoholat und dem langkettigen Alkylhalogenid zumindest teilweise dafür verantwortlich zu sein. Ein Grund dafür liegt sicher darin, daß 1-Iodoctadecan in Acetonitril nur sehr schwer lös-

lich ist, was zu ungewöhnlich langen Reaktionszeiten führen muß[34a]. Dies bedingt, da es ohne großen Aufwand kaum möglich ist, über längere Zeit den Feuchtigkeitszutritt auszuschließen, daß nach 16-20 h die Bildung von 1-Octadecanol und Folgeprodukten, wie dem Umesterungsprodukt 22, vorherrschend wird. Ein Kontrollexperiment mit 1-Iodoctadecan und Thallium(I)-ethanolat in Acetonitril zeigte, daß bei Zusatz von Spuren Wasser sofort 1-Octadecanol gebildet wurde[25].

Da es Fischli et al.[29] gelang, Hydroxyisobuttersäure (25) mit Butyllithium in 1,2-Dimethoxyethan/Hexamethylphosphorsäuretriamid (1:1) ohne Racemisierung an C-2 zu benzylieren, wurde versucht, dieses Verfahren auf die Alkylierung von 12 und 23 zu übertragen.



25 26

Die Modellsubstanz 23 lieferte in 1,2-Dimethoxyethan/Hexamethylphosphorsäuretriamid (2:1) mit 1-Iodoctadecan 13% 24.

Das silylierte Glycerinsäureesterderivat 14 konnte lediglich in 5% Ausbeute isoliert werden.

Aufgrund der schlechten Erfahrungen mit der C-Alkylierung von 12 und 13 wurde dieser Syntheseweg verlassen.

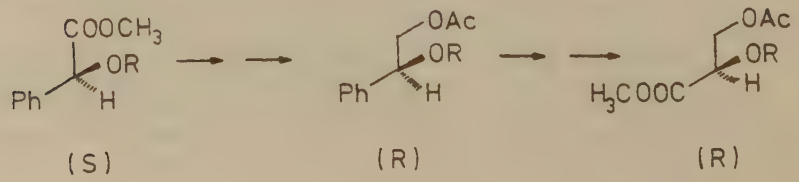
2. Mandelsäuremethylester als Ausgangsprodukt

In Modellexperimenten wurde das Racemat 27 eingesetzt. Bei dieser Ausgangssubstanz handelt es sich wiederum um einen α-Hydroxycarbonsäureester, dessen O-Alkylierung zu ähnlichen Schwierigkeiten führen sollte, wie sie bei den Substanzen 23 und 12 bzw. 13 auftraten. Allerdings waren O-Alkylierungen an Mandelsäureestern mit kurzkettigen Alkylhalogeniden erfolgreich durchgeführt worden[35,36].

Bei Gelingen der O-Alkylierung schien die Synthese des 2-O-Alkyl-Glycerinsäuremethylesters 16 und bei Einsatz von (S)-konfigurierter Mandelsäure auch des analogen optisch aktiven Glycerinsäurederivates möglich. Den Syntheseplan zeigt Abb.4.

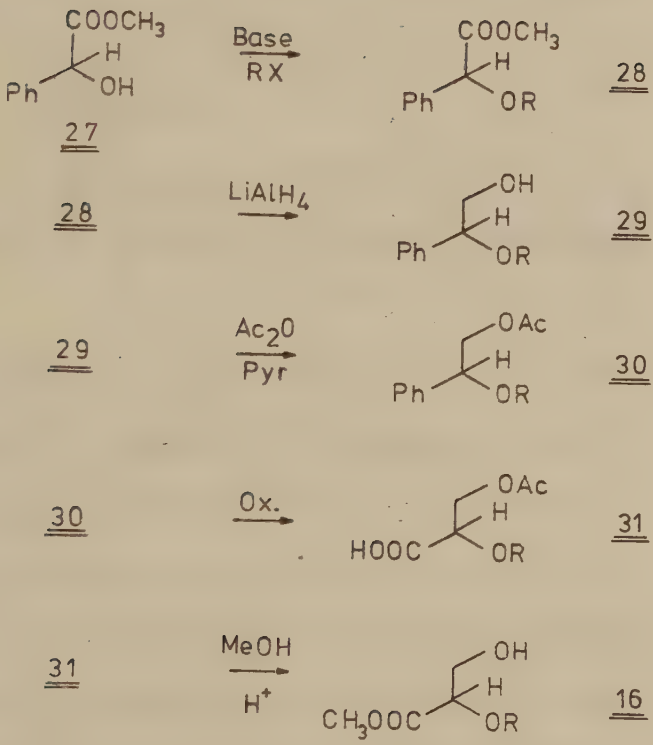
Zur Synthese des (R)-konfigurierten Glycerinsäurederivates müßte der (S)-konfigurierte Mandelsäuremethylester eingesetzt werden, da sich bei der Umwandlung von Mandelsäure in Glycerinsäure die Konfiguration an C-2 umkehrt (Abb.3).

Abb.3



(S) (R) (R)

Abb. 4


COOCH3
H
Ph
OH
27
Base
RX
COOCH3
H
Ph
OR
28
28
LiAlH4
OH
H
Ph
OR
29
29
Ac2O
Pyr
OAc
H
Ph
OR
30
30
Ox.
OAc
H
HOOC
OR
31
31
MeOH
H+
OH
H
CH3OOC
OR
16
R: H2C

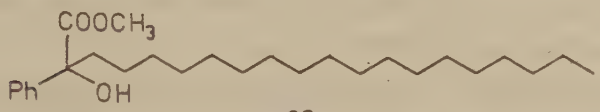
a) Versuche zur Darstellung von (R,S)-2-(1-Octadecyloxy)-2-phenylethansäuremethylester (28)

aa) Die Verwendung von Silber(I)-oxid erbrachte - in Anlehnung an Verfahren von Bonner[35] und Mosher[36] zur O-Alkylierung von Mandelsäuremethylester - mit 1-Iodoctadecan in N,N-Dimethylformamid/Tetrahydrofuran (1:1) lediglich 4% 28.

Mit Natriumhydrid als Base und Tetrahydrofuran als Lösungsmittel[32] war der Reaktionsverlauf sehr komplex; die erzielte Ausbeute an 28 betrug nur 9%.

Um die Substitutionsgeschwindigkeit zu erhöhen, wurde ein polareres, aprotisches Lösungsmittelsystem (N,N-Dimethylformamid/1,2-Dimethoxyethan 2:1) gewählt. Der Anteil an 1,2-Dimethoxyethan durfte hierbei nicht zu niedrig gewählt werden, da sonst die ausreichende Löslichkeit des 1-Iodoctadecans nicht mehr gewährleistet war. Entscheidend für einen günstigen Reaktionsverlauf war, wie mehrere Variationen der Reaktionsführung zeigten, daß 27 in N,N-Dimethylformamid bei 0°C zu Natriumhydrid - suspendiert in einer Lösung von 1-Iodoctadecan in 1,2-Dimethoxyethan - zugegeben wurde. Nach relativ kurzer Reaktionszeit hatte 27 bereits abreagiert und die anschließende Aufarbeitung lieferte das gewünschte Produkt 28 in einer Ausbeute von 26%.

Daneben konnten 2.5% C-Alkylierungsprodukt 32 isoliert werden.



32

Der Strukturbeweis für 32 war leicht durch den Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren von 28 und 32 zu erbringen. Bei 28 traten die Signale für das benzylische 2-H bei δ=4.80 und für die CH_2-1-Protonen des O-Alkylrestes bei 3.45 auf, fehlten jedoch im Spektrum von 32. Stattdessen erschien bei 32 ein OH-Signal bei 3.65, das bei Zugabe von D_2O verschwand.

Im IR-Spektrum von 32 wurde entsprechend eine OH-Valenzschwingungsbande bei 3510 cm^{-1} gefunden.

aaa) Als weitere Basen wurden noch 1,8-Diazabicyclo-(5.4.0)-undecen in N,N-Dimethylformamid/1,2-Dimethoxyethan (2:1) und Kalium-tert-butylat eingesetzt, wobei allerdings ebenfalls ein sehr komplexer Reaktionsverlauf beobachtet wurde und das Produkt 28 nur mit Kalium-tert-butylat neben vielen anderen beobachtet werden konnte.

Aus diesem Grunde wurden hierzu keine weiteren Experimente durchgeführt.

Obwohl es sich gezeigt hatte, daß auch bei Mandelsäuremethylester eine O-Alkylierung mit langkettigem Alkyliodid nur mit mäßiger Ausbeute möglich ist, wurde der geplante Syntheseweg weiter bearbeitet, um herauszufinden, ob die Synthese eines 2-O-Alkyl-Glycerinsäureesters auf diesem Wege prinzipiell möglich ist.

b) Reduktion und Acetylierung von 28

Die Verbindung 28 wurde mit Lithiumaluminium - hydrid in Ether reduziert und das gewonnene Rohprodukt 29 anschließend mit Essigsäureanhydrid in Pyridin acetyliert. 30 wurde so mit einer Ausbeute von 82% aus 28 erhalten.

c) Versuche, 30 oxidativ abzubauen

Der Abbau des aromatischen Ringes zur Carboxylgruppe stellte den entscheidenden Schritt der Synthese des Glycerinsäurederivates 16, ausgehend von Mandelsäuremethylester, dar.

Die Literatur beschreibt hierzu die Verwendung von

verschiedenen Oxidationsmitteln wie Rutheniumtrichlorid/Natriumhypochlorit[37], Rutheniumtetroxid[38,39] und auch Ozon[40,41].

cc) Oxidation von 30 mit an Kieselgel adsorbiertem Ozon

Nach dem Verfahren von Klein und Steinmetz[41] wurde die Verbindung 30 an Kieselgel adsorbiert und das Kieselgel anschließend bei -78°C mit Ozon belegt. Unter langsamem Auftauen im schwachen Sauerstoffstrom sollte die Oxidation stattfinden. Nach jeweils 10 min. Erwärmen wurde wieder gekühlt und erneut mit Ozon belegt. Es stellte sich heraus, daß das erwartete Produkt 31 nicht gebildet wurde; 75% 30 wurden zurückgewonnen. Erfolgte die jeweilige Erwärmung bis auf Raumtemperatur ohne Sauerstoffstrom, konnte nach fünfmaliger Ozonbelegung kein Ausgangsprodukt 30 mehr nachgewiesen werden, allerdings wurde die Säure 31 auch auf diese Weise nicht gebildet.

Ein Versuch der Ozonolyse von 30 in Tetrachlorkohlenstoff bei Raumtemperatur scheiterte ebenfalls, denn es wurde zwar große Produktvielfalt festgestellt, die Säure 31 trat jedoch nicht auf.*)

*) Herrn F. Kunisch bin ich für die Durchführung der Experimente, ausgehend von Mandelsäuremethylester, zu Dank verpflichtet.

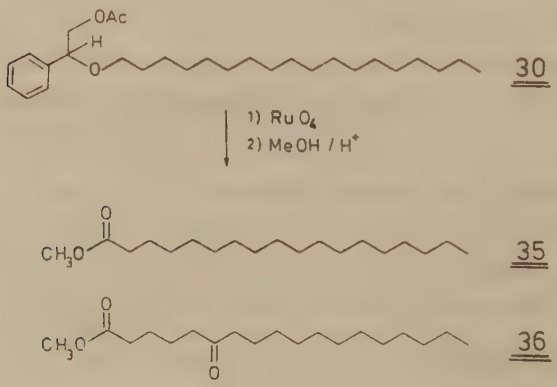
ccc) Oxidation mit Rutheniumtetroxid

Imajo et al.[42] konnten 33 mit Rutheniumtetroxid mit 63% Ausbeute zum (+)-Dimethyl-tert-butylsuccinat (34) abbauen.

33 34

Nach ihren Untersuchungen scheint die Anwesenheit einer Carboxyl- oder Estergruppe im Molekül essentiell für befriedigende Ausbeuten zu sein.

Oxidation von 30 mit Rutheniumtetroxid nach der gleichen Methode führte - nach Veresterung des Rohproduktgemisches - zu den Verbindungen 35 (31%) und 36 (25%),

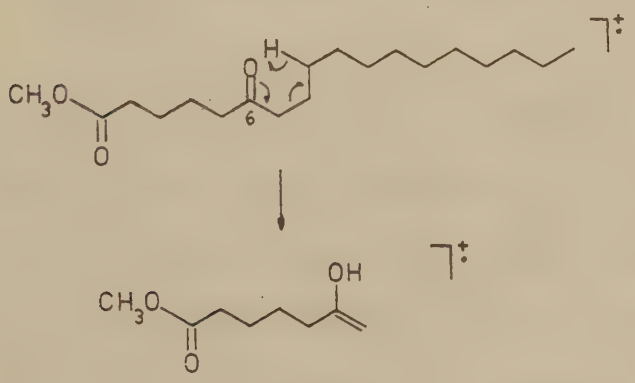


neben zwei weiteren, höher oxidierten Octadecansäureestern 37 und 38 , deren Strukturen anhand der spektroskopischen Daten nicht eindeutig ermittelt werden konnten (vgl. Exp. Teil).

Bei der Oxidation von Hexadecansäure mit Chromtrioxid erhielt Harrison[43] ein Gemisch von fünf Produkten. Das Massenspektrum wies für alle m/z 270 als Molekülion aus und zeigte durch Signale der entsprechenden McLafferty-Umlagerungen, daß die Hexadecansäure in den Positionen 9 bis 13 oxidiert worden war.

Bei 36 konnte nur bei m/z 158 ein entsprechender gradzahliger Massenpeak gefunden werden, der die Ketogruppe in 6-Position ausweist (Abb.5).

Abb.5



m/z 158

Nach den erhaltenen Produkten muß angenommen werden, daß eine Hauptreaktion die Oxidation des Octadecylethers - eine bekannte Reaktion bei einfachen Ethern[44] - sein mußte. Durch Umesterung mit methanolischer Salzsäure entstanden dann die Produkte 35 und 36, neben den noch höher oxidierten Estern 37 und 38.

Da auf diesem Wege sowohl die O-Alkylierung als auch der Abbau des aromatischen Ringes nicht die gewünschten Ergebnisse lieferte, mußte auch diese Möglichkeit zur Synthese des (R)-konfigurierten Glycerinsäureesterderivates aufgegeben werden.

3. Darstellung von (R,S)-3-Hydroxy-2-(1-octadecyloxy)propansäuremethylester (16) aus Glycerin (39)

2-O-Alkylglycerine sind durch Alkylierung von 1,3-O-Benzylidenglycerin mit Alkyliodiden, -tosylaten[45] oder -methansulfonaten[46] und Säure katalysierte Abspaltung von Benzaldehyd hergestellt worden[47].

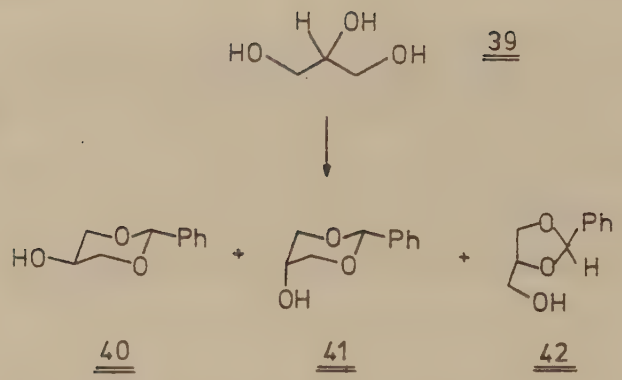
In den nächsten beiden Abschnitten werden die eigenen Befunde der Darstellung von 1,3-O-Benzylidenglycerinen sowie die 2-O-Alkylierung besprochen, wobei als neue Variante das Verfahren der Phasentransferkatalyse[48] erprobt wurde.

a) Synthese der stereoisomeren 5-Hydroxy-2-phenyl-1,3-dioxane

Glycerin wurde nach dem Verfahren von Baggett et al.[49] mit Benzaldehyd und katalytischer Menge Schwefelsäure umgesetzt. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel konnten die Produkte 40, 41 und 42 (Abb.6) getrennt und deren Verhältnis mit 19:45:36 ermittelt werden. Das Isomerengemisch von 42 konnte allerdings nicht getrennt werden.

Die Kristallisation lieferte nur das cis-Isomere 41 in reiner Form und 40 im Gemisch mit 41.

Abb.6



39

40 41 42

Sowohl Konstitutions- als auch Konformationsanalysen von 1,3-Dioxanderivaten sind von Eliel[50] und anderen Autoren[51] ausführlich beschrieben worden.

Die von Bugs und Eliel[52] an unsubstituiertem 2-Phenyl-1,3-dioxan erhaltenen ^{1}H-NMR-Daten konnten nun auch entsprechend für die CH_2-4 und CH_2-6 Protonen von 40 und 41 ermittelt werden.

41 zeigte in D_5-Pyridin bei δ= 4.36 für die equatorialen Protonen von CH_2-4 und CH_2-6 ein doppeltes Dublett (J_{gem}= ca.11Hz, $J_{(4,6)e-5}$= ca. 2Hz), ebenso für die axialen Protonen bei 4.12 (J_{gem}= ca.11Hz, $J_{(4,6)a-5}$= ca.2Hz) (Abb.7).

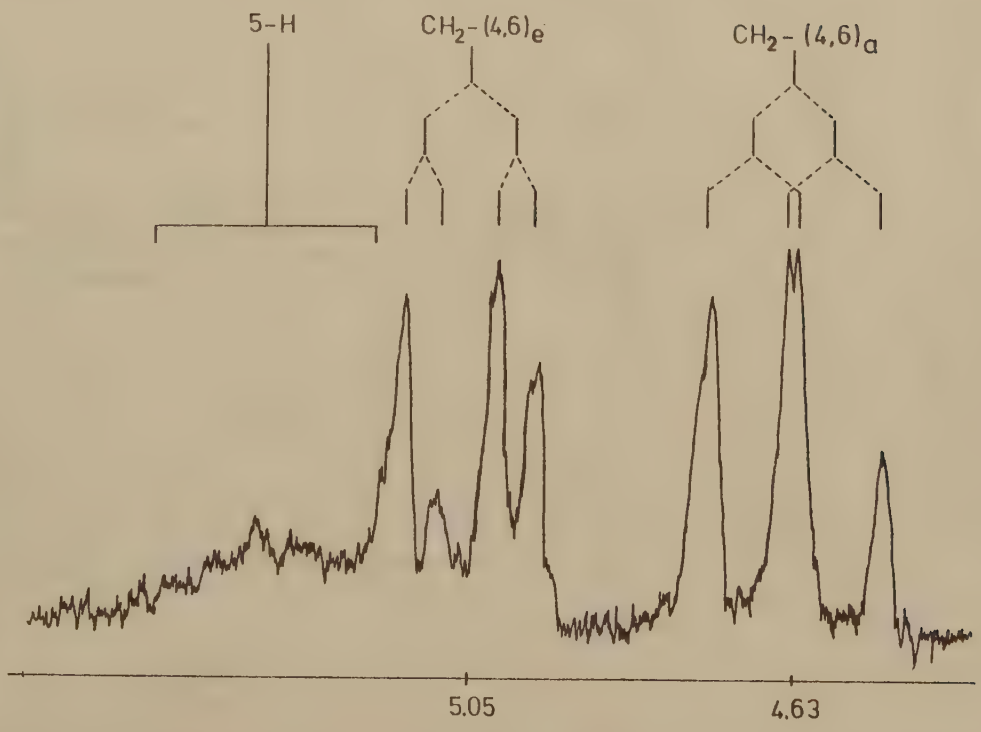
Von 40 konnte nur unter Zusatz von Verschiebungsreagenz Tris[1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimethyl-octadionato-(4,6)]-europium(III) -Eu(fod)$_3$- in $CDCl_3$ ein analysierbares Aufspaltungsmuster erhalten werden.

Die equatorialen Protonen von CH_2-4 und CH_2-6 zeigten

bei 5.05 ein doppeltes Dublett (J_{gem}= ca.11Hz, $J_{(4,6)e-5}$= 4Hz) , die axialen Protonen bei 4.63 (J_{gem}= ca.11Hz, $J_{(4,6)a-5}$= ca. 9Hz) (Abb.8).

Abb. 7 Ausschnitt des 90 MHz-Spektrums von 41

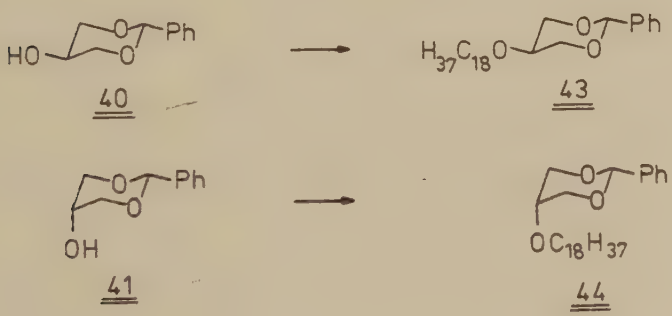
Abb. 8 Ausschnitt des 90 MHz - Spektrums von 40



b) Darstellung von trans-und cis-5-(1-Octadecyloxy)-2-phenyl-1,3-dioxan (43 bzw. 44)unter Phasentransferkatalyse

Mit Tetrabutylammoniumiodid als Katalysator und 1-Bromoctadecan in Toluol gelang die Darstellung von 43 aus 40 in 73 % Ausbeute.

Bei Verwendung von Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 1-Chloroctadecan wurden 81% 43 erhalten. Die cis-Verbindung 41 lieferte nur 67% 44, wobei die Reaktionszeit viermal solang war (60h).



Es beibt festzustellen, daß die Phasentransferkatalyse der Methode von Gupta und Kummerow[45] nicht überlegen ist, denn neben langen Reaktionszeiten wird auch grosser Überschuß an Alkylhalogenid benötigt.

Somit wird die Phasentransferkatalyse zur O-Alkylierung auf billige, kurzkettige Alkylhalogenide beschränkt bleiben müssen, die direkt als organische Phase eingesetzt werden können[53,54].

Interessant war die Konformation des cis-Produktes 44. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte bei δ= 4.33 (J_{gem}=11Hz, $J_{(4,6)e-5}$=2Hz) für die equatorialen Protonen an C-4 und C-6 und bei 4.01 (J_{gem}=11Hz, $J_{(4,6)a-5}$= 2Hz) der axialen Wasserstoffe an C-4 und C-6 Multipletts; aus den Kopplungskonstanten kann man ablesen, daß der 2-O-Alkyl-Substituent axial steht.

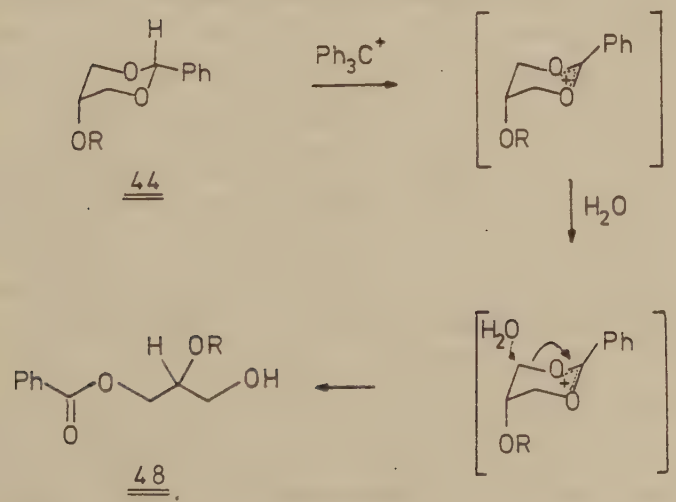
Dies ist mit Untersuchungen von Hutchinson et al.[55] an 5-Alkoxy-1,3-Dioxanen (Methyl-, Ethyl- und Isopropyl-Reste) im Einklang.

c) Versuche zur Ringöffnung von 44 mit dem Triphenylmethylkation unter Differenzierung der 1-und 3-Position des Glyceringerüstes

Geplant war, durch Hydridabstraktion von 44 mit dem Tritylkation ein Dioxeniumion zu erzeugen, das dem beim Hanessian-Verfahren[56] gebildeten entspricht (vgl. Abb.12).

Nucleophiler Angriff durch Wasser am C-4 oder C-6 Kohlenstoff und Ringöffnung sollte dann zum Hydroxybenzoat führen (Abb.9).

Abb.9

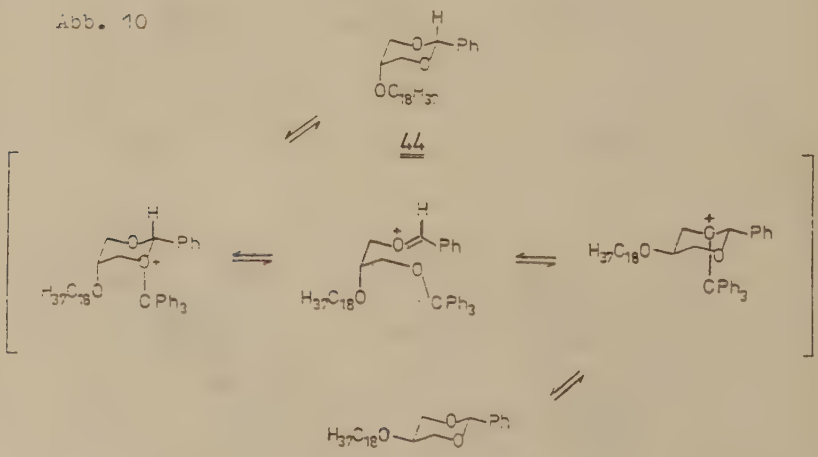


In dieser Arbeit wurde zunächst versucht, die Ringöffnung mit Triphenylmethyltetrafluoroborat in Acetonitril durchzuführen.

Nach zwei Stunden konnte dünnschichtchromatographisch neben dem cis-Ausgangsprodukt 44 als Hauptprodukt das trans-Isomere 43 nachgewiesen werden. Dieser Befund steht im Einklang mit Ergebnissen von Jacobsen und Petersen[57] an 2-Phenyldioxansystemen, die fanden, daß durch das Tritylkation im Gegensatz zu den entsprechenden Fünfringsystemen[58,59] unter diesen Bedingungen kein Dioxeniumion ausgebildet wird.

Die Isomerisierung von 44 zum thermodynamisch stabileren trans-Produkt 43 läßt sich demnach nur durch Angriff auf ein Ringsauerstoffatom erklären (Abb.10)[60].

Abb. 10



44

43

Im weiteren wurde versucht, die Ringöffnung präparativ einfach unter Verwendung von in-situ aus Triphenylmethanol und Trifluoressigsäure hergestellten Trityltrifluoracetat[61] durchzuführen.

Die Reaktion wurde zunächst ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht. Nach 30 min. war das Signal des benzylischen Protons bei δ= 5.43 verschwunden. Nach Aufarbeitung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung trat im ^{1}H-NMR-Spektrum ein Dublett (J=6Hz) bei 4.30 auf.

In Verbindung mit einer starken Bande bei 1785 cm^{-1} im IR-Spektrum konnte dies nur bedeuten, daß ein Trifluoracetat vorlag.

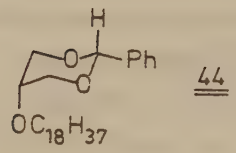
Bei einer Reaktionszeit von 16h und anschließender Aufarbeitung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung trat im Dünnschichtchromatogramm ein zweites, unpolareres Produkt auf, das aufgrund der Integration des ^{1}H-NMR-Spektrums nur ein Bistrifluoracetat sein konnte.

Bei Behandlung mit ammoniakalischem Methanol wurden beide Produkte zersetzt,und auch der Säulenchromatographie an Kieselgel hielten sie nicht stand. Als Hauptprodukt wurde danach in 47% Ausbeute 2-(1-Octadecyl)propan-1,3-diol (45) isoliert.

Zur Deutung der ^{1}H-NMR-Beobachtungen wurde ein grösserer Ansatz unter Verwendung von äquimolaren Mengen Triphenylmethanol und einer Reaktionszeit von 30 min. durchgeführt,und nach Aufarbeitung mit Natriumhydrogencarbonat und Behandlung des Produktgemisches

mit ammoniakalischem Methanol zur Zerstörung der Trifluoracetate wurden folgende Produkte gefunden (Abb.11).

Abb. 11

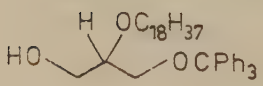


44

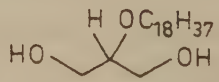
TFA / Ph_3COH

46	45	43	44	Ph_3CH	Ph_3COH
49 %	25 %	11 %	6 %	25 %	26 %

Ausbeuten



46



45

Ein Kontrollexperiment mit 44 in Trifluoressigsäure unter Zusatz von äquimolaren Mengen D_2O, die auch bei der Reaktion von Triphenylmethanol mit Trifluoressigsäure entstehen, zeigte ^{1}H-NMR-spektroskopisch, daß nach 30 min. das benzylische Proton bei δ= 5.43 verschwunden und die Benzylidenschutzgruppe quantitativ abgespalten worden war, was im Spektrum die charakteristischen Signale des Benzaldehyds belegten.

Nach 20h hatte das intermediäre Produkt 45 zum Bistrifluoracetat abreagiert, was das Dublett bei 4.66 und die Integration der Signale zeigten.

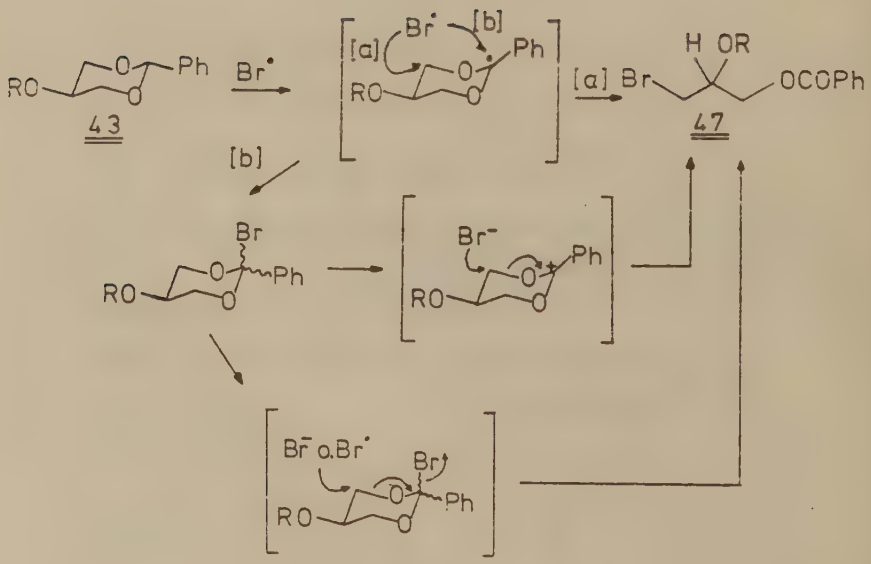
Dieses Reaktionsverhalten von 44 vermag die Bildung des Diols 45 -aus den entsprechenden Trifluoracetaten- und von 46 zu erklären. Ebenso ist die Isomerisierung von 44 zu 43 durch Trifluoressigsäure-Katalyse denkbar, die an 1,3-Dioxansystemen durch Salzsäure-Katalyse gut untersucht ist[60].

Inwieweit das Triphenylmethan durch Hydridabstraktion von 44 oder vom Diol 45 entstanden ist, konnte nicht entschieden werden.

d) Ringöffnung von 43 mit N-Bromsuccinimid

Die Studien von Hanessian und Plessas[56] zur Ringöffnung von Zuckerbenzyliden-Derivaten gaben den Anstoß zur Verwendung von N-Bromsuccinimid. Die Autoren diskutieren als mögliche Mechanismen die in Abb. 12 angegebenen, favorisieren aber den Weg [b] .

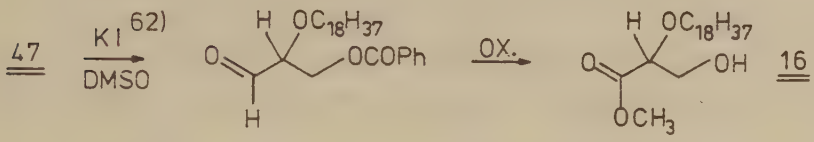
Abb. 12



43 reagierte mit N-Bromsuccinimid und Bariumcarbonat in Tetrachlorkohlenstoff mit 80% Ausbeute zum Bromderivat 47.

Aus diesem (R,S)-3-Brom-2-(1-octadecyloxy)propylbenzoat hätte sich die gewünschte Verbindung 16 nach folgender Reaktionssequenz darstellen lassen (Abb.13).

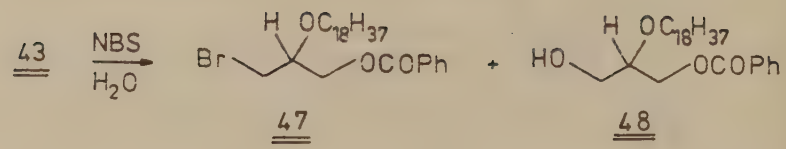
Abb. 13



Dieser Syntheseweg wurde nicht weiterverfolgt, sondern es wurde eine Beobachtung von Hanessian und Plessas[56] aufgegriffen, daß nämlich bei Anwesenheit von Wasser im Reaktionsgemisch neben dem Bromderivat auch die Hydroxyverbindung ensteht.

So wurde versucht, dem Reaktionsgemisch unterschiedliche Mengen von Natriumhydrogencarbonat-Lösung zuzusetzen, um die Reaktion auf die Seite der Verbindung 48 zu lenken (Abb. 14).

Abb. 14

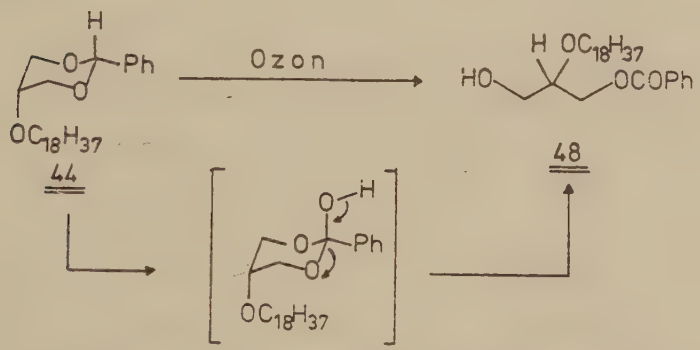


Die Versuche waren jedoch nicht reproduzierbar, zumal bei Zugabe von zuviel Wasser das N-Bromsuccinimid zerstört wird und die Reaktion stoppt. In einem Falle konnten 75% 47 und 16% 48 erhalten werden.

e) Ringöffnung von 44 durch Ozonolyse und Darstellung von 16

Die Oxidation von Acetalen durch Ozon ist ein besonders von Deslongchamps[63] intensiv untersuchtes Verfahren. Aus Untersuchungen an Benzylidenacetalen mit Ozon[64] und Vergleichen der Stereoselektivität mit der bei der Hydrolyse von 1,3-Dioxolanbenzylidenacetalen von King und Allbutt[65] schlossen sie indirekt, daß der Reaktionsverlauf über ein Hemiorthoesteranaloges erklärt werden kann (Abb. 15).

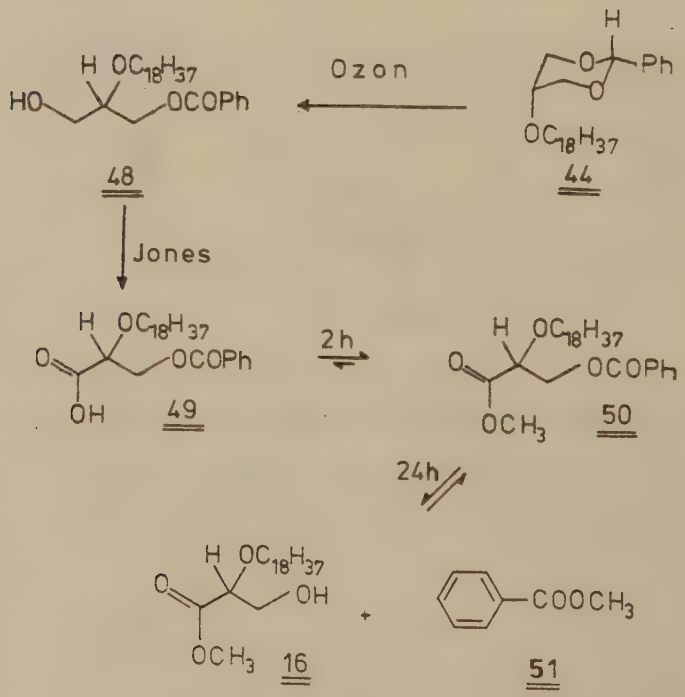
Abb.15



Die Ozonolyse von 44 in Tetrachlorkohlenstoff ergab nach dünnschichtchromatographischer Untersuchung ein einheitliches Produkt, das sich nach ^{1}H-NMR-Vergleich als identisch mit dem erwarteten Produkt 48 erwies.

Sofortige Oxidation mit Jones-Reagenz[66] ergab nach dünnschichtchromatographischer Untersuchung ein polares Hauptprodukt neben Spuren an Ausgangsprodukt 48. Das nach Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde direkt mit methanolischer Salzsäure[67] verestert, wobei sich herausstellte, daß die Veresterung der Säure unter Rückfluß nach ca. 2h abgeschlossen war. Allerdings verlangte die Umesterung des Benzoats von 49 zum Benzoesäuremethylester mindestens 24h Reaktionszeit (Abb.16).

Abb. 16



Die Gesamtausbeute der Synthesesequenz von 44 über 48 zum Endprodukt 16 lag bei 43% .

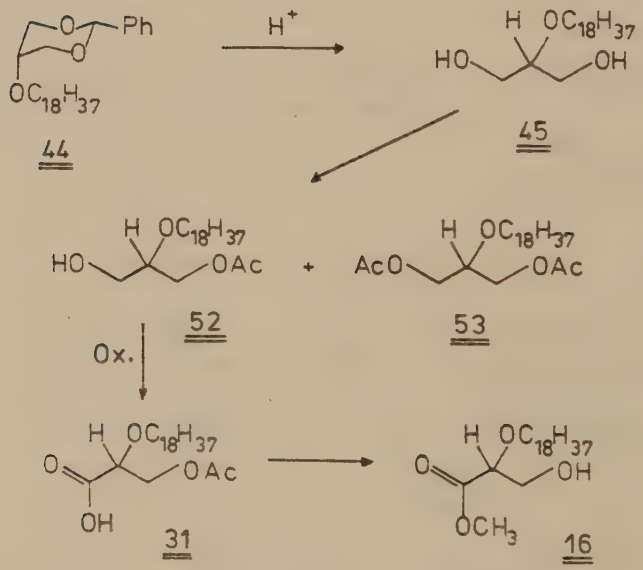
Die Veresterung des gleichen Rohproduktes 49 mit p-Toluolsulfonsäure in Methanol lieferte nach 22h unter Rückfluß 51% 16.

Nach dieser ersten Synthese des racemischen 2-O-Alkyl-Glycerinsäuremethylesters 16 aus Glycerin wurde abschließend eine weitere Variante ausgehend von 44 untersucht.

f) Synthese von 16 ohne differenzierende Ringöffnung von 44

Der Syntheseplan (Abb.17) sah vor, durch Hydrolyse das 2-O-Alkylglycerin 45 darzustellen, und über das Monoacetyl-Derivat 52 in den gewünschten Glycerinsäureester 16 umzuwandeln.

Abb. 17



Für die Monoacetylierung kam das von Babler und Coghlan[68] zur Synthese von Pheromonen entwickelte Verfahren der extraktiven Veresterung in Frage.

Eine weitere Möglichkeit bestand in der partiellen Hydrolyse der Diacetyl-Verbindung. Nach der Methode von Takano[69] könnte eine solche partielle Spaltung auch durch den Mikroorganismus "Bacillus subtilis" bewirkt werden, wodurch ein Weg zu einem optisch aktiven Monoester und damit auch zu optisch aktiven 2-O-Alkyl-Glycerinsäure-Derivaten offenstehen würde.

In der vorliegenden Arbeit ist nur die Methode von Babler und Coghlan[68] eingesetzt worden.

Die Hydrolyse von 44 mit Salzsäure in Ethanol/Wasser lieferte mit 97% Ausbeute das Diol 45.

Zur extraktiven Veresterung wurde das Diol 45 in einem Gemisch von Essigsäure/Schwefelsäure/Wasser gelöst und diese wässrige Phase mit Petrolether überschichtet und bei 50°C kräftig gerührt. Das Prinzip der Methode beruht darauf, daß gebildetes Monoacetat 52 bevorzugt in der unpolaren organischen Phase gelöst und so einer weiteren Acetylierung entzogen wird.

52 konnte in einer Ausbeute bis zu 98% bezogen auf den Umsatz von 45 erhalten werden (vgl. Exp. Teil).

Die Ergebnisse zeigten, daß sich die Selektivität durch Erhöhung des Wasseranteils auf Kosten der Reaktionszeit steuern läßt. Hinzu kommt, daß sich bei höherem Wasseranteil das Diol 45 schlechter löst, was die Reaktionszeit gleichfalls erhöht.

Im Anschluß an die Monoacetylierung erfolgte die Oxidation von 52 mit Jones-Reagenz[66] zur Säure 31, die sich durch Säulenchromatographie nur schlecht reinigen ließ und deshalb sofort verestert wurde.

Im Gegensatz zur Säure 49, bei der sich die Benzoylgruppe durch Umesterung schlecht abspalten ließ, trat dieses Problem bei der Acetatgruppe nicht auf. Umsetzung der rohen Säure 31 mit 1.5 proz. methanolischer Salzsäure unter Rückfluß lieferte nach 90 min. 87% 16 und 12% 45, das aus nicht oxidiertem 52 und Entacetylierung entstanden war.

Damit konnte die Ausbeute bei der Jones-Oxidation indirekt zu 87% bestimmt werden.

III. Synthese der (R)-2-Alkoxy-3-hydroxypropansäure-methylester 65 und 76 aus D-Mannit

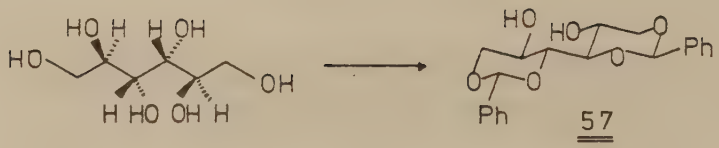
Es galt nun, das erste Ziel dieser Arbeit, Darstellung der gewünschten optisch aktiven Glycerinsäureester-Derivate, zu erreichen. Bei dieser Synthese war es wünschenswert, die bisher gemachten Erfahrungen zu verwerten.

Die Synthese von 16 aus Glycerin führte zu der Überlegung , daß das "Dimere" des Glycerins das gesuchte Ausgangsprodukt sein müßte, zumal dies optisch aktiv sein würde. Damit war D-Mannit als Vorstufe gefunden, das an den entscheidenden Positionen 2 und 5 (R)-konfiguriert ist.

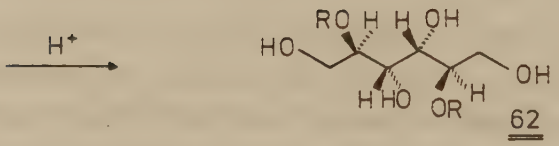
Die Synthese mußte so aufgebaut werden, daß an einer Stelle das Molekül ohne Racemisierung an der 2- und 5-Position in zwei identische C_3-Körper gespalten wird, was zur "Ausbeuteverdoppelung" führt. Es wurde dazu der in Abb.18 gezeigte Syntheseplan entworfen.

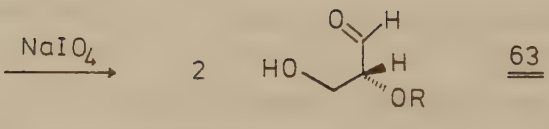
Es sollte zunächst der Octadecyl-Rest als aliphatische Kette verwendet werden, um die Wirksamkeit dieser Reaktionssequenz im Hinblick auf die Enantiomerenreinheit des Endproduktes 65 durch Vergleich mit dem bereits synthetisierten racemischen Glycerinsäure-Derivat 16 zu überprüfen.

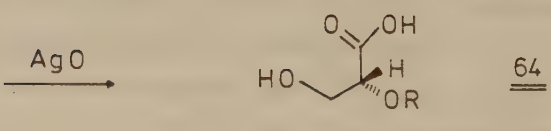
Abb. 18

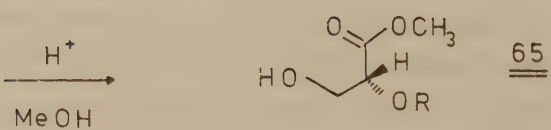


D- Mannit (56)









1. Synthese von (R)-3-Hydroxy-2-(1-octadecyloxy)-propansäuremethylester (65) aus D-Mannit

a) Benzylidierung des D-Mannits (56)

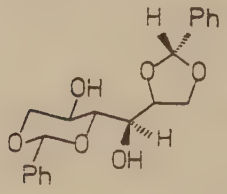
Die Bildung von cyclischen Acetalen zur Blockierung von Alkoholfunktionen ist besonders in der Zuckerchemie ein intensiv untersuchtes Verfahren[70].

Auch die Umsetzung von D-Mannit mit Benzaldehyd unter Säure-Katalyse in verschiedenen Lösungsmitteln ist gut untersucht.

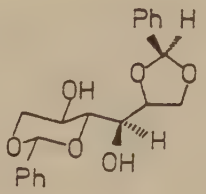
Brecknell et al.[71] beschreiben unter Verwendung von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel und Schwefelsäure die Bildung von fünf Produkten, die sie alle isolieren und charakterisieren konnten.

In N,N-Dimethylformamid mit Schwefelsäure konnten in dieser Arbeit nach 3-3.5 Tagen drei Produkte isoliert werden [72]. Neben dem gewünschten 1,3(R):4,6(R)-Di-O-benzyliden-D-mannit (57) handelte es sich um das 1,2(R):4,6(R)-Di-O-benzyliden-D-mannit (58) und 1,2(S):4,6(R)-Di-O-benzyliden-D-mannit (59), was durch Vergleich der spektroskopischen Daten und Schmelzpunkte mit denen von Brecknell et al.[71] gefundenen gezeigt werden konnte. Die erzielten Ausbeuten an 57 lagen zwischen 27% und 50% (vgl. Exp.Teil).

Nach Auskristallisieren von 57 aus der Reaktionslösung und Umkristallisieren aus Methanol betrug die Ausbeute 30%.



58



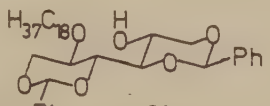
59

Im ^{1}H-NMR-Spektrum ließ sich das Produkt 57 einfach von den Verbindungen 58 und 59 unterscheiden, denn es zeigte nur ein Singulett für die benzylischen Protonen beider Dioxanringe bei δ = 5.48, wohingegen die benzylischen Protonen der Dioxolanringe von 58 und 59, bei 5.73 bzw. 5.83, im Vergleich zu denen der Dioxanringe (5.53 bzw. 5.50) bei tieferem Feld Signale ergaben.

b) Darstellung von 60 aus 57

Unter Phasentransferkatalyse mit Tetrabutylammoniumiodid[53], 33 proz. Natronlauge und 1-Iodoctadecan in Toluol als organische Phase konnten 25% des monoalkylierten Produktes 61 und 53% 60 erhalten werden.

Allerdings war wie bei der Darstellung von 43 und 44 eine lange Reaktionszeit (60h) notwendig.



61

Mit Natriumhydrid als Base und Einsatz von zwei Moläquivalenten 1-Iodoctadecan in N,N-Dimethylformamid ließ sich die Ausbeute an 60 auf 65 % steigern.

Um die Bildung des Eliminierungsproduktes aus dem eingesetzten langkettigen Halogenalkan zu senken, wurde 1-Bromoctadecan als Alkylierungsreagenz mit 27 und Natriumhydrid als Base in N,N-Dimethylformamid umgesetzt[73]. Allerdings wurde ein 100 proz. Überschuß an 1-Bromoctadecan verwendet, was nach 20 h Reaktionszeit zu 81% 60 führte.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 60 trat ein Singulett bei δ = 5.47 der benzylischen Protonen auf und im Bereich von 1.7 bis 0.8 lagen die Signale der aliphatischen Ketten. Das IR-Spektrum wies keine O-H-Valenzschwingungsbande mehr aus. Das monoalkylierte Produkt 61 zeigte ebenfalls nur ein Singulett für die benzylischen Protonen bei 5.40, allerdings trat im IR-Spektrum eine O-H-Valenzschwingungsbande auf. Die Alkylierung hatte demnach keinen Einfluß auf

die chemische Verschiebung des benzylischen Protons am Dioxanring.

c) Abspaltung der Benzylidenschutzgruppen von 60

Die Umsetzung von 60 in einem Ethanol/Wasser/Salzsäure - Gemisch bei 100°C lieferte nach 65h eine Ausbeute von 100% an 62.

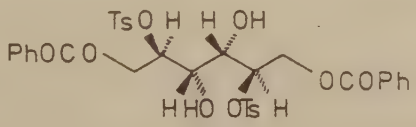
Damit war die entscheidende Stelle der Synthese erreicht, denn nun mußte das Molekül 62 in zwei identische Teile gespalten werden, um aus diesem C_6-Gerüst das gewünschte C_3-Gerüst zu erhalten.

d) Oxidative Spaltung von 62 mit Natriummetaperiodat und Darstellung von 65

Dieser Reaktionsschritt war entscheidend für das Erreichen einer hohen Enantiomerenreinheit im Endprodukt 65. Deshalb wurde für die Spaltung die von Carman und Kibby[74] verwendeten neutralen Reaktionsbedingungen für die Periodatspaltung gewählt.

dd) Spaltung von 62

Die Oxidation wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, da Morpain und Tisserand[75] bei der Spaltung von 66 in Ethanol mit steigender Temperatur stark erhöhte Racemisierung fanden.



66

Entscheidend war vor allem, daß das Tetrahydrofuran/Wasser Verhältnis so gewählt werden mußte, daß das Ausgangsprodukt nach beendeter Natriummetaperiodat-Lösungszugabe in Lösung blieb . Es zeigte sich, daß die Reaktion relativ langsam verlief, denn erst nach

2h hatte der größte Teil des Ausgangsproduktes 62 abreagiert. Allerdings trat neben dem Produkt 63 1-Octadecanol (54) als Nebenprodukt auf. Die lange Reaktionszeit läßt sich möglicherweise durch sterische Hinderung des Periodatangriffs erklären[76].

ddd) Oxidation von 63 mit Silber(II)-oxid und Veresterung zu 65

Zur Darstellung der Säure 64 aus 63 mußte ein Oxidationsmittel verwendet werden, das primäre Hydroxylfunktionen nicht angreift.

Dazu bot sich Silberoxid an. Allerdings war es nicht wünschenswert, die Reaktion nach der üblichen Methode mit Silber(I)-oxid oder Silber(II)-oxid in basischem Milieu[77] durchzuführen, sondern es wurde nach Corey et al.[78] Silber(II)-oxid in einem neutralen Tetrahydrofuran/Wasser - Gemisch (10:1) verwendet.

Die Methode soll sehr schonend sei; nachteilig waren jedoch lange Reaktionszeiten und die Notwendigkeit, fünf- bis zehnfachen Überschuß Oxidationsmittel einzusetzen.

Das nach Aufarbeitung durch Ansäuern mit Salzsäure und Extraktion mit Essigester erhaltene Rohprodukt

wurde anschließend mit 1.5 proz. methanolischer Salzsäure zum Methylester 65 umgesetzt. Es konnte eine Ausbeute von 36% erhalten werden.

Diese relativ niedrige Ausbeute läßt sich auf mehrere Faktoren zurückführen. Zunächst war die Periodatoxidation nach 2h nicht vollständig gewesen und der Anteil an 1-Octadecanol war wahrscheinlich ziemlich hoch. Außerdem waren die Aufarbeitungsbedingungen nach der Oxidation nicht geeignet gewählt worden, da festgestellt wurde, daß ca. 35% des eingesetzten organischen Materials nach der Oxidation nicht wiedergewonnen werden konnten. Eine andere Aufarbeitungsmethode, die im folgenden noch beschrieben wird, lieferte wesentlich bessere Ergebnisse.

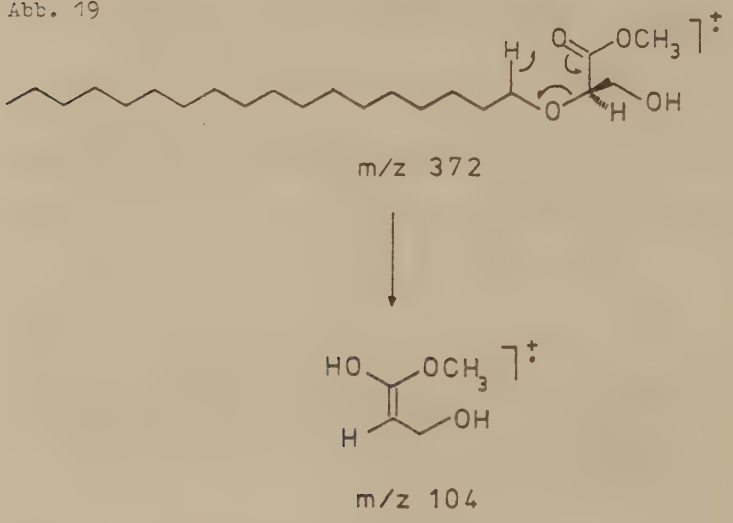
e) Spektroskopischer Vergleich von 65 mit dem racemischen Produkt 16 und Überprüfung der Enantiomerenreinheit von 65

Die ^{1}H-NMR-Spektren von 65 und 16 waren völlig übereinstimmend und zeigten bei δ = 3.70 ein Singulett für die Methylestergruppe, ein nicht aufgelöstes Multiplett der CH_2-3-, 2-H- und CH_2-1'-Protonen zwischen 4.0 und 3.3 und die Protonen des Lipidteils bei 1.83 bis 0.70.

In beiden IR-Spektren waren die starken O-H-Valenzschwingungsbanden und die Carbonylbande des Esters bei 1740 cm^{-1} charakteristisch.

Die Massenspektren von 65 und 16 zeigten gleiche Abspaltungsmuster und hatten beide als Peak höchster Masse m/z 354 ($[M-18]^{+\cdot}$) und als Basepeak m/z 104, der aus einer McLafferty-Umlagerung ($[M-268]^{+\cdot}$) stammt (Abb.19).

Abb. 19



Der einzige Unterschied konnte nur in den Schmelzpunkten gefunden werden, wobei beide, 65 (48°C) und 16 (45-46°C), schwer zu kristallisieren waren, da ihre Schmelzpunkte sehr niedrig liegen.

Zur Überprüfung der Enantiomerenreinheit von 65 wurden gleiche Mengen 16 und 65 mit 0.6 Moläquivalenten Tris-[3-(trifluormethylhydroxymethylen)-d-camphorato]europium (III) (67) in $CDCl_3$ ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Komplexiert das "opti-shift"-Reagenz 67 mit dem Racemat 16, so ergeben sich zwei "diastereomere Komplexe", deren Protonen generell unterschiedliche chemische Verschiebungen haben sollten[79].

16 zeigte im 90 MHz-Spektrum zwei Singuletts für die Methylgruppe des Esters bei 412.8 Hz und bei 404.6 Hz (Abb. 20a).

Das Produkt 65 zeigte lediglich ein Singulett bei 412.6 Hz (Abb. 20b); die Enantiomerenreinheit im Rahmen der ^{1}H-NMR-Meßgenauigkeit ist größer als 95%.

Da von D-Mannit ausgegangen worden war, mußte 65 (R)-Konfiguration besitzen.

Abb. 20a Racemat 16

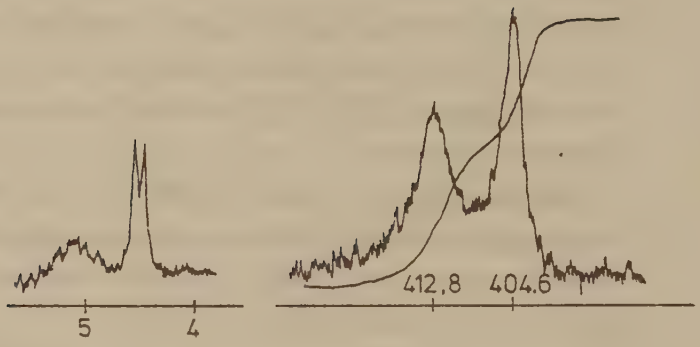
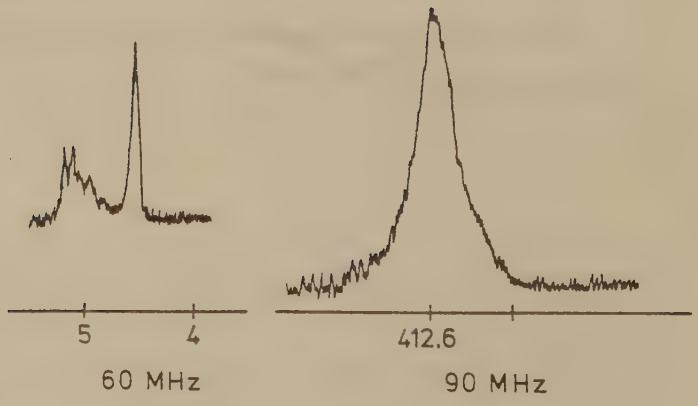


Abb. 20b 65



2. Darstellung von (R)-3-Hydroxy-2-(2,3-dihydrophytyloxy)propansäuremethylester*) (76) aus 57 .

a) Synthese von 2,3-Dihydrophytylbromid (70) zur Verwendung als Alkylierungsreagenz

Bei dem hier eingesetzten diterpenoiden Alkohol handelt es sich um einen optisch aktiven Naturstoff, der Bestandteil des Chlorophylls ist. Die Konfiguration wurde durch unabhängige Synthese aufgeklärt[80], es handelt sich um den Allylalkohol (7R,11R)-3,7,11,15-Tetramethylhexadec-2t-en-1-ol(68) (Abb. 21).

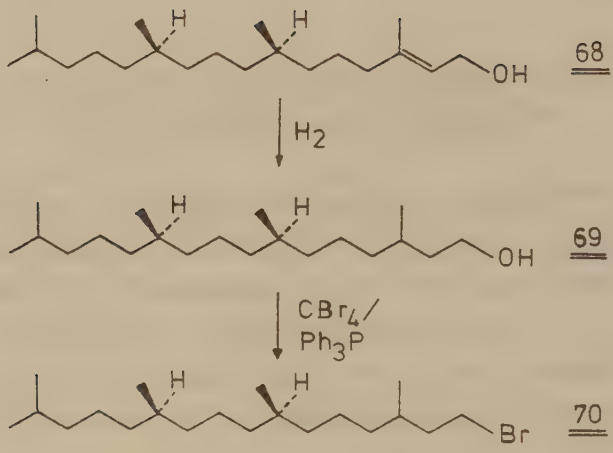
Zur Verwendung als Lipidteil in dieser Arbeit wurde 68 zunächst nach der Vorschrift von Jellum et al.[81] mit Raney-Nickel als Katalysator -in 92% Ausbute- hydriert.

Das erhaltene Produkt 69 bestand vermutlich aus den beiden 3-Epimeren.

---

*) Der Lipidrest wird im folgenden als 2,3-Dihydrophytylrest bezeichnet.

Abb. 21



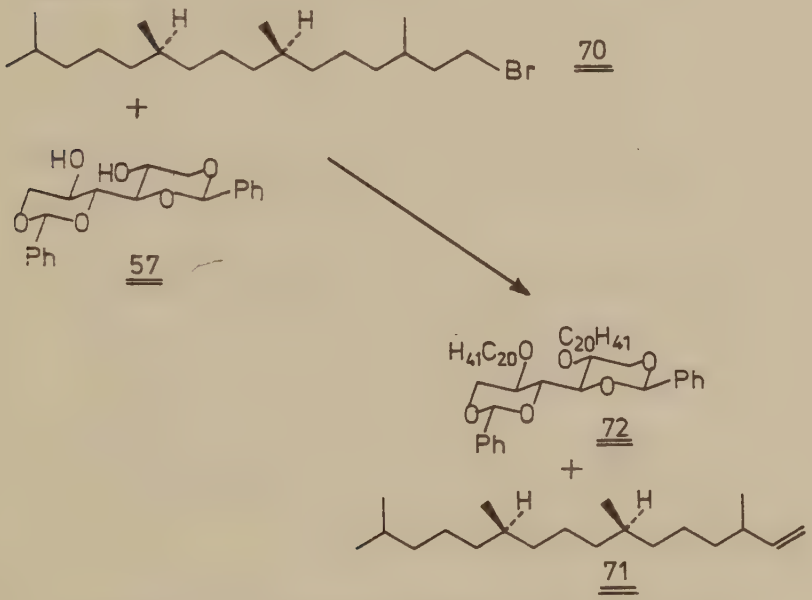
69 wurde anschließend nach dem von Axelrod et al.[82] an Farnesol erfolgreich verwendeten Verfahren mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan umgesetzt.

Das in 93 % Ausbeute erhaltene 2,3-Dihydrophytylbromid (70) wurde nun in den bereits beschriebenen Syntheseweg als Alkylierungsreagenz eingebracht.

b) O-Alkylierung von 57 mit 70 [73]

Bei Verwendung von 57, 70 und Natriumhydrid im Verhältnis von 1:2:4 in N,N-Dimethylformamid trat die Eliminierung stark in den Vordergrund, und es wurden 50% 1-Phyten (71) und 50% 72 isoliert (Abb.22).

Abb. 22

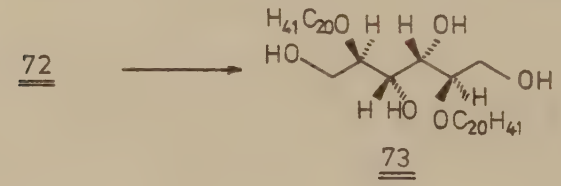


Bei Senkung des Natriumhydridanteils und Verwendung von geringem Überschuß an 70 konnte bei einem Verhältnis von 1:2.66:3 eine Ausbeute von 70% an 72 erhalten werden.

c) Abspaltung der Schutzgruppen von 72

Hydrolyse mit Ethanol, Wasser und Salzsäure lieferte 73 in einer Ausbeute von 97% (Abb.23).

Abb.23



73

d) Oxidative Spaltung von 73 und Darstellung von 76

Die Spaltung von 73 wurde - im Gegensatz zur Darstellung von 63 - statt bei Raumtemperatur und äquimolaren Mengen Natriummetaperiodat bei 50°C und mit vierfachem Überschuß Oxidationsmittel durchgeführt.

Nach 45 min. konnte dünnschichtchromatographisch 73 nicht mehr nachgewiesen werden und es lagen nur Spuren von 2,3-Dihydrophytol (69) vor.

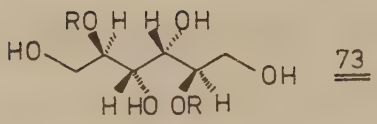
Das erhaltene Rohprodukt wurde anschließend sofort mit vierfachem Überschuß Silber(II)-oxid in Tetrahy-

drofuran/Wasser (10:1) oxidiert. Nach 40h war die Reaktion beendet.

Die Aufarbeitung wurde nun geändert. Statt Salzsäure wurde dem Reaktionsgemisch verdünnte Schwefelsäure zugesetzt und mit Ether überschichtet. Es wurde solange kräftig gerührt, bis sich ein hellbraunes Silbersalz abschied und die Etherphase klar wurde.

Die anschließende Veresterung des so erhaltenen Rohproduktes mit methanolischer Salzsäure lieferte folgende Produkte (Abb.24).

Abb. 24



73

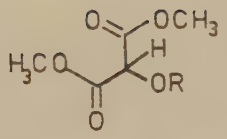
$NaIO_4$

AgO

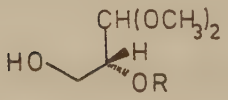
MeOH/HCl

73 (9%)

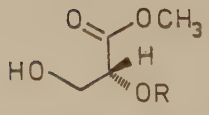
69 (10%)



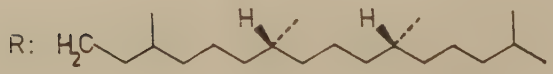
74 (2%)



75 (12%)



76 (58%)



Die Ausbeuten der Verbindungen 74, 75 und 76 repräsentieren in ihrer Summe die Ausbeute der Diolspaltung, die somit bei 72% lag. Die Gegenprobe durch Addition der Ausbeuten an nicht umgesetztem Edukt 73 (2x 9%) und von entstandenem 69, möglicherweise nach Oxidation einer OH-Gruppe durch Eliminierung entstanden, ergibt 28%.

Dies zeigt, daß die Bilanz stimmt und kein organisches Material verloren ging. Insbesonders belegt dieses Ergebnis die Wirksamkeit der neuen Aufarbeitung bei der Silber(II)-oxid-Oxidation.

Die Bildung des Malonats 74 (2%) läßt sich durch Oxidation der primären Alkoholfunktion durch restliches Kaliumpermanganat erklären, das noch im Silber(II)-oxid vorlag [83].

Das Dimethylacetal 75 (12%) mußte direkt durch methanolische Salzsäure aus dem nicht oxidierten Aldehyd entstanden sein.

Aus dieser Verteilung errechnete sich die Ausbeute bei der Silber(II)-oxid-Oxidation zu 80%.

Auf der Suche nach einer Alternative zur Silber(II)-oxid-Oxidation wurden drei weitere Möglichkeiten untersucht.

Die Methode von Deslongchamps[84,85] zur Umsetzung von Dimethylacetalen zu Methylestern wurde an dem Acetal 75 ausprobiert. Hierbei reagierte 75 nicht einheitlich, und der erwartete Methylester 76 entstand nicht.

Es wurde versucht, den Aldehyd nach der Natriumperiodat-Oxidation direkt durch katalytische Oxidation mit Platin auf Kohle und Sauerstoff[86] zu oxidieren. Dies scheiterte ebenfalls, denn nach Veresterung mit methanolischer Salzsäure wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten.

Die letzte Untersuchung, mit Caro'scher Säure (H_2SO_5) in Methanol[87], den Aldehyd zum Methylester 76 umzusetzen, scheiterte ebenfalls.

e) Konfiguration von 76

Der Vergleich der CD-Spektren von 65 und 76, die im Bereich der $n \rightarrow \pi^*$-Bande des Esterchromophors völlig gleiche $\Delta\varepsilon$-Werte aufweisen (-0.54), belegte, daß bei der Darstellung von 76 keine nennenswerte Epimerisierung an C-2 des Glycerinsäurebausteins aufgetreten war.

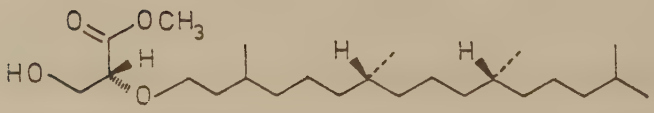
Im ^{13}C-NMR-Spektrum von 76 traten bei den Signalen von C-2 (79.8 und 79.7) des Glycerinsäuregerüstes und C-1' (69.9 und 69.8) des Lipidrestes nur schwach erkennbare Signalaufspaltungen auf, die möglicherweise durch das racemische Chiralitätszentrum an C-3' des Lipidrestes, das durch Hydrierung von Phytol (68) entstanden sein konnte, erklärbar werden.

76 müßte demnach ein Gemisch von zwei Diastereomeren sein.

f) Vergleich der spektroskopischen Daten von 76 und dem aus hydriertem Moenomycin A isolierten Bruchstück 77

Nach Hydrolyse von hydriertem Moenomycin A mit Trifluoressigsäure und Umsetzung mit Diazomethan konnten Welzel et al.[14] das Bruchstück 77 isolieren.

77

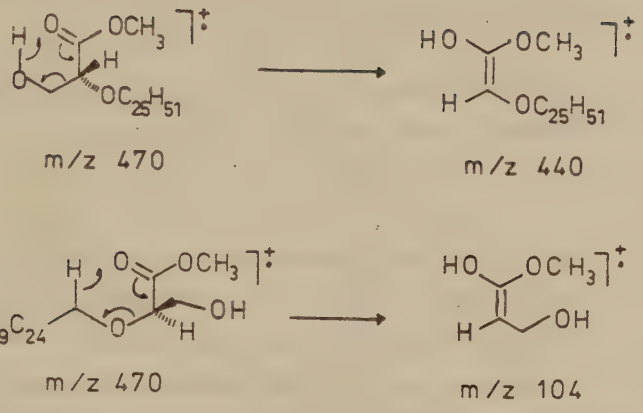


76

Die Erkenntnis, daß Perhydromoenocinol im Moenomycin A mit C-2 der Glycerinsäure verknüpft ist, gründete sich im wesentlichen auf das Fragmentierungsverhalten von 77 im Massenspektrometer.

Bei 77 traten zwei charakteristische Peaks bei m/z 440 und 104 auf, die sich beide aus McLafferty-Umlagerungen ableiten ließen (Abb.25).

Abb. 25



Im Massenspektrum von 76 traten die entsprechenden Peaks bei m/z 370 ($[M-30]^{\ddagger}$) und 104 ($[M-296]^{\ddagger}$) auf. Da sich die 2-Position des O-Alkylrestes in 76 aus der Synthese ergibt, ist der Strukturvorschlag 77 damit unabhängig bestätigt.

Die IR-Spektren von 76 und 77 waren völlig identisch und zeigten die charakteristischen Valenzschwingungsbanden der O-H-Gruppe und der Carbonylgruppe des Esters (1740 cm^{-1}).

Ebenso traten in den ^{1}H-NMR-Spektren außer im Signalbereich der Alkylprotonen (δ=1.7-0.7) keine Unterschiede auf. Die Signale der Protonen 2-H, CH_2-3 und CH_2-1' lagen im Bereich von 4.0 und 3.3 und überlagerten sich. Die Methylsignale der Ester von 76 und 77 lagen bei 3.73 bzw. 3.78.

3. Diskussion weiterer Aspekte aus der hier entwickelten Synthesesequenz.

Abbau von D-Mannit vor allem zu optisch aktiven Glycerinderivaten verlief bisher praktisch immer über das 1,2-5,6-Diacetonid[47].

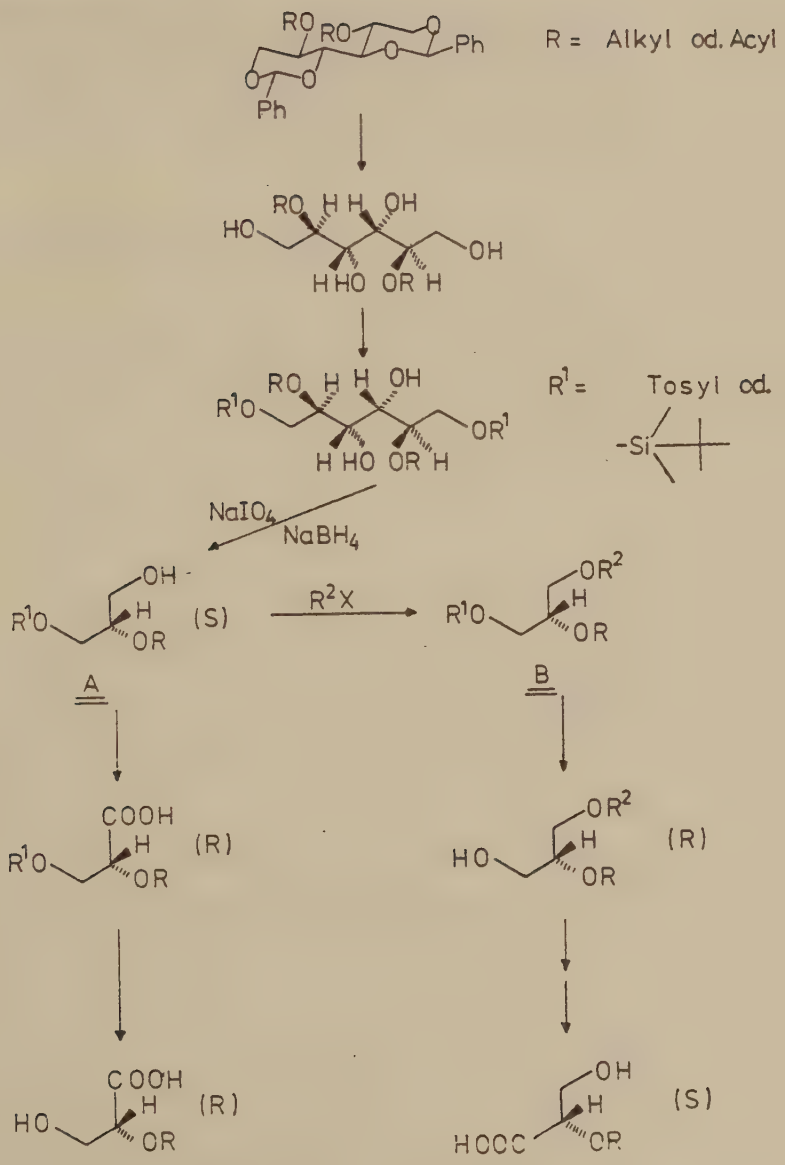
In der vorliegenden Arbeit wurde mit Erfolg das 1,3-4,6-Dibenzylidenderivat des D-Mannits zur Synthese von D-Glycerinsäurederivaten eingesetzt.

Dieses Derivat dürfte auch für die Synthese sich vom Glycerin ableitender Naturstoffe gut geeignet sein, wie in der Abb.26 angedeutet wird, und damit eine mögliche Variante zum Synthesemodell von Morpain und Tisserand[75] darstellen.

Die Synthesestufe A könnte viele Variationen ermöglichen, insbesondere auch die Synthese von (S)-konfigurierten Glycerinsäurederivaten über die Zwischenstufe B .

Geeignete Wahl der Gruppen R^1 und R^2 in B ermöglicht, die gewünschte Konfiguration an C-2 festzulegen. Ein (S)-konfiguriertes Glycerinderivat ist von Ogawa et al.[38] durch direkte Inversion an C-2 des Glycerinteils erhalten worden.

Abb. 26



Die Verbindung A könnte auch das (R)-Glycerinacetonid, das nur mühsam aus D-Sorbit, L-Mannit, L-Serin oder aus Ascorbinsäure zugänglich ist, als Vorstufe für verschiedene Naturstoffsynthesen ersetzen[89].

IV. Untersuchungen zur Anwendbarkeit des Phosphorsäuretriester-Verfahrens zur Phosphorilierung von 76

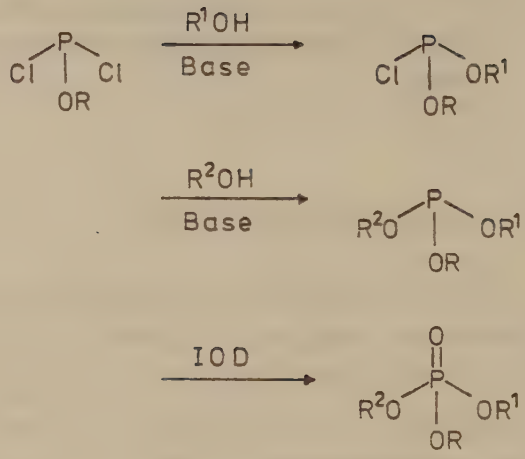
1. Allgemeines zur Methodik

Seit 25 Jahren wird die Darstellung von Phosphorsäureestern sehr intensiv untersucht. Die Notwendigkeit zur Synthese vor allem von Oligo- und Polynucleotiden gab den Anstoß und führte bis heute zur Entwicklung verschiedenster Verfahren zur Lösung dieser Problematik[90,91].

In den letzten Jahren hat die Strategie des sogenannten Phosphorsäuretriester-Verfahrens eine breite Anwendung gefunden und wird heute in den verschiedensten Variationen zur Darstellung von Phosphorsäureestern herangezogen[92,93].

Die Letsinger-Variante, die in dieser Arbeit untersucht wurde, soll kurz skizziert werden (Abb. 27).

Abb. 27



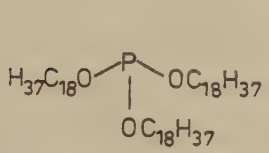
Ausgehend von einem Phosphordichloridit (R soll eine Schutzgruppe sein) erhält man durch zweimalige Substitution durch verschiedene Alkohole ein Phosphit, das durch Oxidation mit Iod in den Phosphorsäuretriester umgewandelt wird.

Der Vorteil dieser Methode besteht darin, daß die Triester durch Säulenchromatographie leicht gereinigt und bei geeigneter Wahl der Schutzgruppe R unter milden Bedingungen in Phosphorsäurediester umgewandelt werden können. Nachteilig wirkt sich aus, daß diese Triester in der Regel relativ instabil sind.

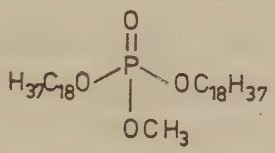
In dieser Arbeit wurde die Letsinger-Methode[94,95] in der Variation von Ogilvie[96,97] mit einem Methylrest als Schutzgruppe am Phosphordichloridit untersucht.

2) Modelluntersuchung unter Verwendung von 1-Octadecanol zur Synthese von Methyl-di(1-octadecyl)-phosphat (80)

Die Umsetzung von Methylphosphordichloridit (78) mit zwei Moläquivalenten 1-Octadecanol in Tetrahydrofuran unter Verwendung von Collidin als Base lieferte nach Oxidation des Phosphits mit Iod drei Produkte:



79 (6%) *)



80 (34%)

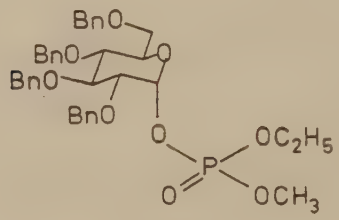
1-Octadecanol (9%)

Nach 1h bei -25°C hatten somit 91% des 1-Octadecanols abreagiert. Es konnten aber nur 34% des Triesters 80 isoliert werden. Dies deutete im Zusammenhang mit dem Auftreten von zwei weiteren Produkten in wesentlich polarerem Bereich darauf hin, daß die Methylschutzgruppe unter diesen Reaktionsbedingungen nicht sonderlich stabil war[93].

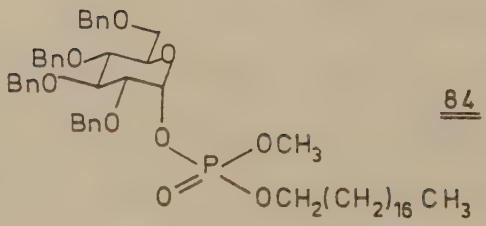
*) 79 entstand wahrscheinlich aus der Reaktion von 1-Octadecanol mit Phosphortrichlorid, das als Verunreinigung in 78 vorlag.

3. Versuche zur Phosphorilierung von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranose (82) mit 78 und Ethanol bzw. 1-Octadecanol

Trotz der wenig ermutigenden Voruntersuchungen wurde versucht, Methylphosphordichloridit (78) mit 82 und Ethanol bzw. 1-Octadecanol umzusetzen. Die Produkte 83 und 84 wurden erwartet.



83



84

Zunächst wurden die Reaktionsbedingungen von Letsinger[94] genau eingehalten, d.h. es wurde bei -78°C gearbeitet und mit jeder Alkoholkomponente 1h umgesetzt.

Es zeigte sich bei mehreren Ansätzen mit Ethanol, daß der Zucker 82 nur sehr langsam reagierte; im erwarteten Polaritätsbereich traten neben 82 weitere Produkte nach der Oxidation mit Iod nur in Spuren auf.

Um die eingesetzten Alkoholkomponenten besser durch Dünnschichtchromatographie nachweisen zu können, wurde statt Ethanol dann 1-Octadecanol verwendet.

Bei einer Reaktionstemperatur von -25°C und Reaktionszeiten von jeweils 30 min. für jede Alkoholkomponente zeigte sich im Dünnschichtchromatogramm, daß 1-Octadecanol abreagiert hatte, wohingegen der Zucker 82 in diesem Polaritätsbereich als Hauptprodukt neben dem Methyl-di-(1-octadecyl)-phosphat (80) vorlag.

Umsatz von 82 mit Methylphosphordichloridit bei einer Reaktionszeit von 4h bei 0°C und 12h bei Raumtemperatur und anschließender Zugabe von 1-Octadecanol lieferte laut DC wiederum 82 , 80 und 1-Octadecanol.

Die Anwesenheit von 1-Octadecanol bei dieser Reaktionsführung deutete an, daß sich das Phosphorilierungsreagenz 78 bei langer Reaktionszeit und hohen Temperaturen langsam zersetzte.

Anscheinend ist für das Gelingen der Reaktion die Temperatur von -78°C , wie sie in der Literatur[94-97])

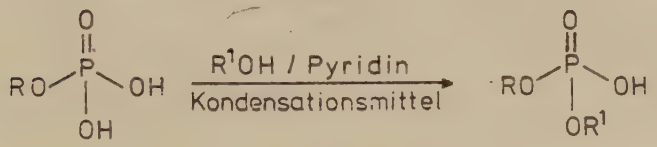
beschrieben ist, essentiell.

Da der Zucker 82 unter diesen Bedingungen jedoch nicht reaktiv genug war, wurde diese Methode zur Darstellung von Phosphorsäuretriestern nicht weiter verfolgt.

V. Darstellung der Moenomycin A analogen Verbindung 9 (93) nach der Phosphorsäurediester-Methode

Nachdem die Phosphorilierung der 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranose (82) mit Methyphosphordichloridit (78) nach dem Triester-Verfahren gescheitert war, wurde die Darstellung von Phosphorsäurediestern auf direktem Wege durchgeführt.

Bei dieser Methode geht man von einem Phosphorsäuremonoester aus und kondensiert mittels eines Kondensationsmittels einen Alkohol zur Bildung des Diesters an.

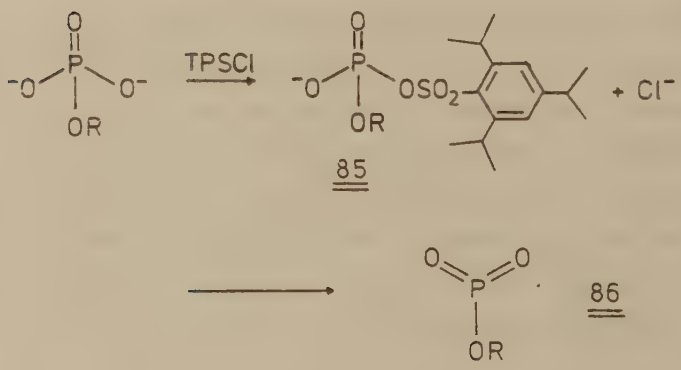


Auch diese Methode findet einen weiten Anwendungsbereich und ist intensiv untersucht worden[99,100]. Der Vorteil liegt darin, daß man sofort den gewünschten Diester bzw., analog zum Triester-Verfahren, Triester erhält. Ein wesentlicher Nachteil besteht darin, daß die erhaltenen Diester in Abhängigkeit der Estergruppen R bzw. R^1 aufgrund ihrer Polarität häufig schwer zu reinigen sind.

Im Laufe der langjährigen Untersuchungen haben sich verschiedene Kondensationsmittel wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)[101], Mesitylensulfonsäurechlorid[102], Triisopropylbenzolsulfonsäurechlorid (TPSCl)[103] und in jüngerer Zeit auch Imidazolide von Arylsulfonsäuren[104,105] als sehr wirkungsvoll erwiesen.

Die Wirkungsweise der Arylsulfonsäurechloride wurde lange diskutiert. Letzte Untersuchungen von Knorre et al.[106] mit ^{31}P-NMR-spektroskopischen Methoden unter Verwendung von TPSCl konnten zeigen, daß über ein Phosphorsäuresulfonsäureanhydrid (85) ein Metaphosphat (86), das das phosphorilierende Agens ist, gebildet wird (Abb.28) .

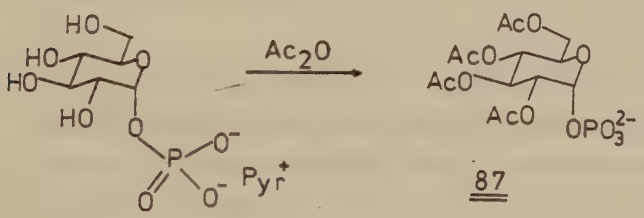
Abb. 28



Die höhere Reaktivität unter Verwendung von Arylsulfonsäurechloriden gegenüber DCC liegt darin begründet, daß sich mit DCC ein cyclisches Trimetaphosphat[107] ausbildet,das wesentlich unreaktiver ist als 86 .

Da das Zielprodukt 9 als Zuckerkomponente α-D-Glucuronsäure enthalten sollte, wurde als Monophosphatkomponente zur Kondensation mit dem Glycerinsäureesterderivat 76 das 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosyl-1-phosphat (87) gewählt (Abb.29).

Abb. 29



87

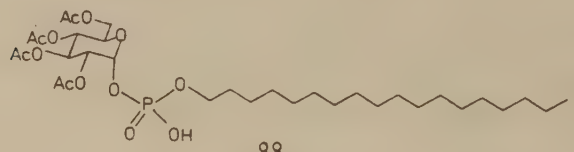
Die Darstellung des acetylierten α-D-Glucopyranosyl-1-phosphats (87) erfolgte nach der Methode von Jeanloz et al.[108] durch Acetylierung von α-D-Glucopyranosyl-1-phosphat (Pyridinium-Form).

1. Darstellung von 1-Octadecyl- 1-[(2,3,4,6-tetra-O-acetyl)-α-D-glucopyranosyl]phosphat (88) als Modellreaktion

Zur Untersuchung der Reaktionsbedingungen wurde zunächst wiederum 1-Octadecanol als Modellsubstanz für den Alkohol 76 verwendet.

Als sehr wertvoll erwiesen sich Untersuchungen von Lohrmann und Khorana[103], die die Ausbeuten bei der Diester-Methode in Abhängigkeit von Substratverhältnis, Reaktionsdauer und eingesetzter Menge an TPSCl ermittelt hatten. Damit war ein Anhaltspunkt für die zu wählenden Bedingungen gegeben.

Äquimolarer Einsatz der Phosphatkomponente und des 1-Octadecanols mit zwei Moläquivalenten TPSCl in Pyridin lieferte 46 % 88 nach einer Reaktionsdauer von 24 h.



88

Entscheidend war vor allem, daß die Zerstörung der gebildeten Pyrophosphate vor der Aufarbeitung durch

Zugabe von Wasser und nicht, wie von Jeanloz et al.[108] beschrieben, mit Methanol erfolgte, da es dabei teilweise zur Bildung von Phosphorsäuretriestern kam.

Weiterhin hing der Erfolg der Reaktion ganz wesentlich davon ab, daß unter striktem Wasserausschluß gearbeitet wurde.

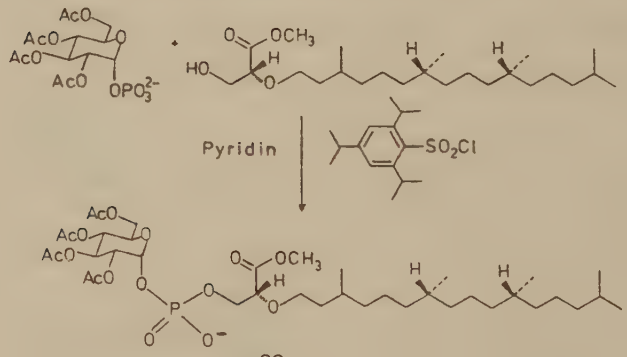
Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 88 konnte in Verbindung mit dem IR-Spektrum die Struktur eindeutig belegen. Besonders charakteristisch waren im IR-Spektrum die O-H-Valenzschwingung, die Carbonylbande der Acetate bei 1740 cm^{-1} und die P=O-Valenzschwingungsbande bei 1250 bis 1200 cm^{-1}.

Auffallend war, daß die Substanz nach Gefriertrocknung in der H-Form vorlag, da in den Spektren keine Anzeichen für die Pyridinium -Form gefunden werden konnten.

2. Darstellung von (R)-3-[1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl)-α-D-glucopyranosyl]phosphoryloxy-2-(2,3-dihydrophytyloxy)propansäuremethylester (89) aus 87 und 76

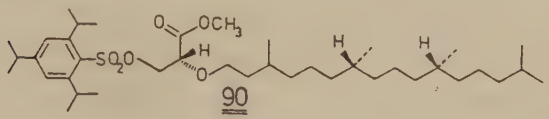
Um im entscheidenden Schritt der Synthese von 9, die Anknüpfung von 87 an den optisch aktiven Glycerinsäureester 76, die Ausbeute zu steigern, wurde die Phosphatkomponente in anderthalbfachem Überschuß eingesetzt. Unter Verwendung von zwei Moläquivalenten Kondensationsmittel TPSCl konnte die Verbindung 89 in Ausbeuten bis zu 67 % (bezogen auf 76) isoliert werden (Abb.30).

Abb. 30



89

Als Nebenprodukt trat, neben etwas nicht umgesetztem Alkohol 76, immer die Verbindung 90 auf, die durch direkte Reaktion von 76 mit TPSCl entstanden war.



90

Die Reaktion an sich stellte kein Problem dar; schwierig war die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel, da in den meisten Fällen Mischfraktionen von 89 und 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäure (TPS) erhalten wurden. Entscheidend für eine gute Trennung war die Wahl des Laufmittelsystems und ein großes Verhältnis von Kieselgel zu Rohprodukt (vgl. Exp.Teil).

a) Spektroskopische Charakterisierung von 89

Die Struktur von 89 wurde durch die Spektren eindeutig belegt.

Insbesonders bewies die P=O-Valenzschwingungsbande im IR-Spektrum bei 1250-1200 cm^{-1} die Anwesenheit einer Phosphatgruppierung. In Übereinstimmung damit standen die ^{13}C-^{31}P-Kopplungen im ^{13}C-NMR-Spektrum, die für C-1′ des Glucoseteils (δ=93.4) ca. 5.7 Hz, für C-2′ (71.7) 7.5 Hz, für C-2 des Glycerinsäureteils

(79.8) 9.5 Hz und für C-3 (67.0) ca. 5 Hz betrugen.

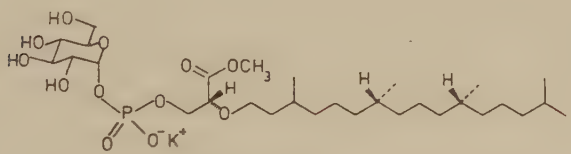
Im ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte besonders das doppelte Dublett bei δ= 5.68 mit einer ^{1}H-^{31}P-Kopplung von 7.5 Hz an, daß die α-Form des Zuckers vorlag. Das Singulett bei 3.75 bewies die Anwesenheit des Methylesters des Glycerinsäureteils, und die vier Singuletts zwischen 2.08 und 1.99 waren den Acetylgruppen zuzuordnen.

Die Signale der CH- und CH_2-Protonen des aliphatischen Restes im Bereich von 1.72-1.00 sowie die Signale der CH_3-Gruppen bei 0.90-0.85 belegten ebenfalls die Struktur von 69.

3. Entacetylierung von 89

Die selektive Abspaltung der Acetatgruppen wurde durchgeführt, um dadurch Hinweise zu erhalten, welchen Einfluß diese Schutzgruppen auf die chemischen Verschiebungen der Protonen des Glucosegerüstes und gegebenenfalls auch auf die des Glycerinsäuregerüstes haben.

Nach dem Verfahren von Corey et al.[109,110] wurde die Verbindung mit Kaliumcarbonat in wasserfreiem Methanol umgesetzt. Die Reaktion verlief einheitlich und dünnschichtchromatographisch konnte nur ein Produkt nachgewiesen werden. Chromatographie an HP 20-Adsorberharz zur Abtrennung des anorganischen Salzes lieferte 71% 91 .



91

Das Protonenresonanzspektrum von 91 zeigte im Vergleich mit 89 , daß die Protonen des Glucosegerüstes nun im Bereich von 3.80-3.30 lagen, lediglich das Signal von 1'-H lag bei δ=5.48 als doppeltes Dublett mit einer ^{1}H-^{31}P-Kopplungskonstante von 7Hz. Die CH_2-3

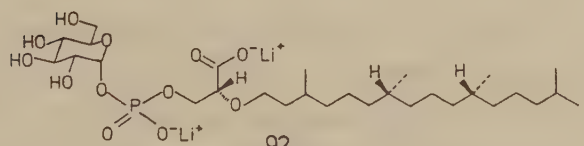
und 2-H-Protonen des Glycerinsäuregerüstes fanden sich wie bei 89 als Multiplett bei δ= 4.21-4.10. Das Singulett der Methylgruppe des Esters lag wiederum bei 3.75 .

Im Absorptionsbereich der Protonen 2-H bis 5-H aus dem Glucoseteil war bei 91 allerdings keine Zuordnung mehr möglich, da sich die Signale alle überlagerten und das Signal der CH_2-1''-Gruppe des 2,3-Dihydrophytylrestes ebenfalls in diesem Bereich lag.

4. Darstellung von (R)-3-(1-α-D-Glucopyranosyl)phosphoryloxy-2-(2,3-dihydrophytyloxy)propansäuremethylester (92) durch Abspaltung aller Schutzgruppen von 89

Als nächster Schritt zum Endprodukt mußten nun alle Schutzgruppen abgespalten werden. Diese Verseifung der Estergruppen sollten unter möglichst milden Bedingungen durchgeführt werden, um eventuelle Spaltreaktion der Phosphorsäurediestergruppierung zu vermeiden. Der Versuch, unter Verwendung von Kaliumcarbonat in Aceton/Wasser neben den Acetatgruppen auch den Methylester der Glycerinsäure zu spalten, gelang zwar, aber es waren Reaktionszeiten bis zu 8 Tagen notwendig.

Als wesentlich effektiver erwies sich Lithiumhydroxid in einem Tetrahydrofuran/Wasser Gemisch, denn die Reaktion war bereits nach 15-30 min. beendet und es konnten 82% 92 erhalten werden.



92

a) Gaschromatographischer Nachweis von Glucose in 92

Die Verbindung 92 wurde mit methanolischer Salzsäure hydrolysiert und anschließend mit Pyridin/ N.O.-Bis(trimethylsilyl)acetamid/ Trimethylchlorsilan silyliert.

Durch gaschromatographischen Vergleich mit einer ebenso behandelten Probe von D-Glucose konnte diese im Hydrolysat von 92 nachgewiesen werden.

b) Spektroskopische Charakterisierung von 92

Besonders aufschlußreich war das IR-Spektrum, denn neben der O-H-Valenzschwingungsbande trat bei 1620 cm^{-1} die asymmetrische Valenzschwingungsbande für Carboxylat-Ionen auf, die zeigte, daß 92 als Salz vorlag. Die Bande der P=O-Schwingung bei 1240 cm^{-1} bewies zusätzlich auch die Anwesenheit der Phosphatgruppierung.

Im ^{13}C-NMR-Spektrum waren bei den Signalen von C-1' (δ = 96.1) und C-2'(72.7) der Glucose- und C-2 (81.9) und C-3 (67.6) der Glycerinsäure-Einheit ^{13}C-^{31}P-Kopplungen nur durch Signalverbreiterungen erkennbar.

Auffallend war, daß das Signal für C-1′ der Glucose-Einheit nach Abspaltung der Schutzgruppen um 2.7ppm auf 96.1 zu tieferem Feld im Vergleich zu 89 verschoben war. Dieser Wert stimmte mit dem für C-1 von α-D-Glucopyranosyl-1-phosphat[13] gefundenen überein (vgl. Tab. 2 S.101). Im Vergleich zu 89 trat bei 92 das Signal bei 52.4 ($-COO\underline{C}H_3$) nicht mehr auf.

Im Protonenresonanzspektrum von 92 trat ebenfalls wieder das charakteristische doppelte Dublett von 1′-H des Glucoserestes bei δ= 5.52 mit einer ^{1}H-^{31}P-Kopplung von 5.5 Hz auf. Im Bereich von 4.23-4.03 konnte je ein Multiplett den Protonen an C-2 und C-3 des Glycerinsäuregerüstes zugeordnet werden.

Die Protonen an C-3 zeigten dabei eine ^{1}H-^{31}P-Kopplung von 11 Hz.

Die Signale von 5′-H, CH_2-6′ und 3′-H des Glucoseteils konnten im Vergleich zu den von Perkins et al.[111] an α-D-Glucopyranosyl-1-phosphat gefundenen Daten zugeordnet werden. Bei tiefstem Feld lag 5′-H (3.93); die Protonen von CH_2-6′ ergaben aufgrund ihrer Diastereotopie ein kompliziertes Aufspaltungsmuster (ABM-System), wobei der A-Teil zwischen 3.90 und 3.82 zugeordnet werden konnte. 3′-H lieferte ein doppeltes Dublett bei 3.70 mit Kopplungskonstanten von je 9.5 Hz zu 2′-H und 4′-H. Die Protonen 2′-H und 4′-H des Glucoseteils und CH_2-1′′ des Lipidrestes konnten nicht zugeordnet werden, da sie von CD_3OD überlagert waren.

5. Oxidation des Glucopyranosylrestes von 92 zur Darstellung von (R)-3-(1-α-D-Glucopyranosylurono)phosphoryloxy-2-(2,3-dihydrophytyloxy)propansäure (93)

Die Oxidation von Zuckerderivaten zu Uronsäuren mit Sauerstoff unter Übergangsmetallkatalyse ist ein intensiv untersuchtes Verfahren. Wie die Literatur ausweist, ist diese Reaktion sehr komplex, da der Erfolg abhängig von der Konzentration der Lösung, Temperatur, Menge und Art des Katalysators und dem pH-Wert ist[112].

Die am häufigsten verwendeten Katalysatoren sind Platin auf Kohle und Adams-Katalysator.

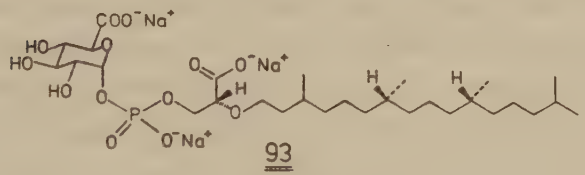
Zunächst wurde nach einer Methode von Barker et al.[113] zur Oxidation von α-D-Glucopyranosyl-1-phosphat die Verbindung 92 mit Platin/Kohle ohne Zusatz von Natriumhydrogencarbonat 4Tage umgesetzt. Es zeigte sich, daß ein neues polares Produkt entstanden war, das aber durch gaschromatographische Untersuchung nicht als Glucuronsäure enthaltende Verbindung identifiziert werden konnte.

Untersuchung des Reaktionsverlaufs zeigte dann, daß das zuvor isolierte Produkte ein Folgeprodukt einer polareren Substanz war. Da bisher jeweils nur ca. 5% Katalysator verwendet wurden und die Reaktionszeiten sehr lang waren, wurden die Bedingungen vollständig geändert.

Als Katalysator wurde nun reduziertes Platindioxid in großem Überschuß verwendet. Die Reaktion wurde durch Zusatz von Natriumhydrogencarbonat bei einem pH-Wert von 8.5-9.0 in Wasser bei 60°C durchgeführt.

Es zeigte sich, daß die Umsetzung dadurch innerhalb weniger Stunden beendet war. Allerdings mußte sie ständig überwacht werden, und zu einem Zeitpunkt, an dem das Ausgangsprodukt 92 und das aus der polarsten Substanz 93 entstandene Folgeprodukt ungefähr im Verhältnis von 1:1 vorlagen, mußte die Reaktion abgebrochen werden.

Das Ergebnis war, daß das Produkt 92 bei Verwendung von vierfachem Überschuß Katalysator nach 285 min. in 41% Ausbeute isoliert werden konnte.



93

Achtfacher Überschuß Platin lieferte nach 180 min. Reaktionszeit eine Ausbeute von 52% 93 .

Die als Nebenprodukt entstandene Substanz konnte nicht in reiner Form isoliert werden, da sie bei der Umkehrchromatographie an Kieselgel (Lobar-RP-8) aufgrund ähnlicher Polarität wie 92 nur zusammen mit 92 als Mischfraktion anfiel.

a) Gaschromatographische Untersuchung von 93

Nach Hydrolyse von 93 mit methanolischer Salzsäure und anschließender Silylierung konnte beim Vergleich mit einer ebenso behandelten Probe von Glucuronsäure diese im Hydrolysat von 93 eindeutig gaschromatographisch nachgewiesen werden. Glucose konnte im Hydrolysat von 93 nicht mehr gefunden werden.

b) Vergleich einiger spektroskopischer Daten von 92 und 93

Im 250-MHz-Protonenresonanzspektrum von 93 traten die Signale der Protonen 5'-H (δ= 3.93) und CH_2-6' (3.90-3.82 und 3.69-3.62) von 92, die eindeutig zugeordnet werden konnten, in diesem Bereich nicht mehr auf. Dafür trat im Bereich der CH_2-3 Protonen (4.07) ein zusätzliches Signal (Teil eines Dubletts) auf, das wahrscheinlich dem 5'-H in 93 zugeordnet werden kann, da durch die α-ständige Carboxylgruppe eine Tieffeldverschiebung für 5'-H zu erwarten war.

Im ^{13}C-NMR-Spektrum von 93 fehlte das in 92 bei δ= 61.8 liegende Signal von C-6', was bewies, daß der Glucoseteil zur Uronsäure oxidiert worden war,

zumal das Spektrum im Bereich der Uronsäurekohlenstoffatome in guter Übereinstimmung mit dem von α-D-Glucopyranosyluronc-1-phosphat[114] war (vgl. Tab.2 S.101).

Damit war das Ziel der Synthese eines ersten, grösseren, zum Moenomycin A analog aufgebauten Moleküls erreicht, und es galt nun, die spektroskopischen Daten einiger der auf dem Wege zu 93 (bzw. 9) erhaltenen Produkte mit denen von Bruchstücken des Antibiotikums zu vergleichen.

Weiterhin sollte geprüft werden, ob die synthetisierten Phosphorsäurediester 89, 92 und 93 möglicherweise antibiotische Wirksamkeit gegenüber Gram-positiven Bakterien besitzen.

VI. Spektroskopischer Vergleich von 76, 89, 92 und 93 (bzw. 9)* mit den Moenomycin-Bruchstücken 5 und 7 und dem Ozonolyseprodukt 95 des hydrierten Moenomycins A

1. Protonenresonanzspektren

Die ^{1}H-NMR-Spektren lieferten nur wenige Daten, die für einen Vergleich der synthetischen Verbindungen 92 und 9 mit den aus Moenomycin isolierten Bruchstücken 5 und 7 geeignet waren. Dies beruht vor allem darauf, daß die Protonen aus dem Uronsäureteil von 9 sehr ähnliche chemische Verschiebungen haben.

Die in den Spektren von 5 und 7 auftretenden Singuletts bei δ = 4.48 und 4.43 konnten dem 5'-H der Moenuronsäure zugeordnet werden[13]. In 9 war das entsprechende Signal von 5'-H teilweise von den Signalen von 2-H und CH_2-3 des Glycerinsäureteils (4.1-4.2) überlagert (vgl. b) S. 94).

Gute Übereinstimmung zeigten die Signale von 1'-H der Uronsäuren. Sie ergaben bei 92, 9, 5 und 7 jeweils

---

*) 9 ist die entsprechende Verbindung in der H-Form.

ein doppeltes Dublett mit ^{1}H-^{1}H-Kopplungskonstanten von 2.5-3.5 Hz und ^{1}H-^{31}P-Kopplungen von 5.5-6.9 Hz (Tab.1).

Diese Kopplungskonstanten und die chemischen Verschiebungen von δ= 5.52-5.78 belegten, daß es sich in allen Fällen um α-D-Pyranosyl-1-phosphate handelte.

Tab.1: Chemische Verschiebungen (δ-Skala) von 1'-H und 5'-H bei 22, 2, 5 und 7

Protonen	22[a)]	2[a)]	5[b)]	7[b)]
1'-H	5.52	5.55	5.63	5.78
$J_{1'-2'}$ (Hz)	2.5	3.5	3.0	3.5
$^{3}J_{1'-^{31}P}$ (Hz)	5.5	6.8	6.9	6.5
5'-H	3.93[c)] (dd)	ca. 4.14 teilweise verdeckt	4.48 (s)	4.43 (s)

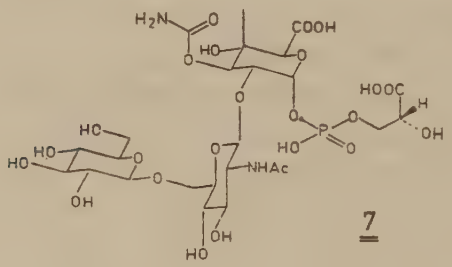
a) aufgenommen in CD_3OD

b) aufgenommen in D_2O

c) vgl. Lit.[111)]

2. ^{13}C-NMR-Spektren

Die synthetischen Produkte 76, 89, 92 und 93 waren unter Berücksichtigung der Vergleichssubstanz 3-D-Phosphoglycerinsäure (94) geeignet, Zuordnungen der Signale der C-2 und C-3 Kohlenstoffatome des Glycerinsäureteils im Spektrum von 7 zu treffen .



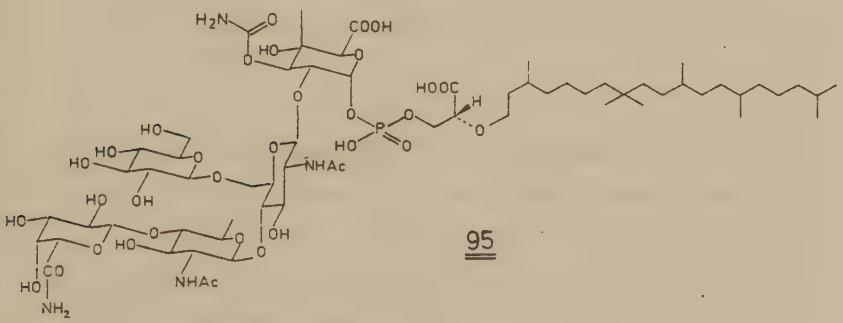
7

Die chemische Verschiebung von C-2 lag bei 76, 89, 92 und 93 zwischen δ=79.8 und 81.9 . In der an C-2 nicht O-alkylierten 3-D-Phosphoglycerinsäure (94) konnte C-2 dem Signal bei 73.8($^{3}J_{2-}{}^{31}{}_{P}$=8.8Hz) zugeordnet werden[13], was zeigte, daß die O-Alkylierung eine Tieffeldverschiebung von ca. 8 ppm bewirkt. In 7 konnte so C-2 dem Signal bei 72.6 zugeordnet werden, das eine ^{13}C-^{31}P-Kopplung von ca. 8 Hz. anzeigte.

C-3 des Glycerinsäureteils fand sich bei 89, 92 und 93 im Bereich von δ=66.5 bis 67.6 . In der Verbindung 94 lag C-3 bei 68.7, war also zu etwas tieferem

Feld verschoben. Entsprechend mußte C-3 bei 7 das Signal bei 69.4 zugeordnet werden. Dafür sprach vor allem auch eine ^{13}C-^{31}P-Kopplung von ca. 5 Hz.

Im ^{13}C-NMR-Spektrum des durch Hydrierung und ozonolytischen Abbau des "Chromophor-Teils" erhaltenen Moenomycinderivates 95 [115] könnten damit den Signalen bei δ=80.7 (verbreitert durch ^{13}C-^{31}P-Kopplung) C-2 und bei 66.4 C-3 zugeordnet werden.



95

Im Zuckerteil der Produkte 92 und 93 und in den Vergleichssubstanzen α-D-Glucopyranosyl-1-phosphat (96)[13] und α-D-Glucopyranosylurono-1-phosphat (97)[114] lagen die Signale der C-1'-Kohlenstoffatome im Bereich von δ=94.5-96.5 und zeigten Kopplungen zum Phosphoratom von 5-7 Hz.

In den Spektren von 5 und 7 fanden sich entsprechende Signale für C-1′ bei 95.4 (^2J=6.1Hz) und 95.9 (^2J=5.9Hz). Im Ozonolyseprodukt 25 trat das Signal von C-1′ bei 93.7 auf.

C-5′ der Uronsäureteile von 23 (72.8 in D_2O, 75.0 in CD_3OH/H_2O), 27 (74.4) und 5 (74.3) lag in dem Bereich, in dem Witteler[13] bei der Verbindung 7 das Signal für C-4′ (74.5, Singulett im off-resonance-entkoppelten Spektrum) fand. C-5′von 7 könnte demnach dem benachbarten Signal bei 74.6 zugeordnet werden, da dies auch in 5 um 0.2 ppm zu tieferem Feld liegt als C-4′ (Tab.2) .

Letztlich ermöglichte nun der Vergleich der Spektren von 5 und 7 die Zuordnung der Kohlenstoffatome C-3′ und C-2′. C-3′ von 5 wurde dem Signal bei 77.9 zugeordnet[13]. Für C-2′ von 5 wurde eine chemische Verschiebung von 69.6 gefunden, in 7 müßte durch die Verknüpfung von C-2 mit N-Acetylglucosamin dieses um ca. 8-11 ppm zu tieferem Feld liegen[116]. Daher wurden C-2′und C-3′ von 7 die Signale bei 77.3 und 77.4 zugeordnet (Tab.2 und 4) .

Tab.2: ^{13}C-NMR-Daten

Substanzen	C-1	C-2	C-3	C-1′	C-2′	C-3′	C-4′	C-5′	C-6′	C-1′′	CH_3-4′	OCO-NH$_2$
76[a]	171.4	79.8	63.6							69.8		
89[b]	e)	79.8	67.0	93.4	71.7	71.2	69.6	70.5	62.7	69.4		
92[b]	177.9	81.9	67.6	96.1	72.7	73.8	70.7	73.8	61.8	69.7		
α-D-Glucopyranosyl-1-phosphat (96)[c]				96.5	72.7	74.1	70.8	74.1	61.9			
93[c]	176.6	80.8	66.9	95.1	71.9	72.7	71.1	72.8[f]		69.3		
α-D-Glucopyranosylurono-1-phosphat (27)[c]				95.1	73.5	73.5	73.0	74.4	178.6			
5[c]				95.4	69.6	77.9	74.1	74.3	174.2		16.0	160.2
7[c]	177.6	72.6	69.4	95.9	77.4	77.3	74.5	74.6	174.1		16.3	159.8
3-D-Phosphoglycerinsäure (94)[c]	180.2	73.8	68.7									
95[d]	173.1	80.7	66.4	93.7	78.0	77.1	74.6	74.6		69.0	16.2	154.6

Lösungsmittel: a)$CDCl_3$, b)CD_3OD, c)D_2O, d)D_6-DMSO

e) Im Bereich von 172.3-171.0 liegen 5 Signale; 4 stammen von den C=O-Signalen der Acetatgruppen.

f) In CD_3OH/H_2O trat stattdessen bei 75.0 ein schwaches Signal auf.

Unter Verwertung der erarbeiteten Zuordnung von Signalen der Uronsäure- und Glycerinsäurekohlenstoffatome - mit Hilfe der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen 76, 89, 92 und 93 und der Vergleichssubstanzen 94, 96 und 97 - soll hier noch der Versuch angeschlossen werden, das ^{13}C-NMR-Spektrum von 7 auch im D-Glucose- und N-Acetylglucosaminteil zu interpretieren.

Als Vergleichsverbindungen wurden hierzu Methyl-ß-D-glucopyranosid (98) [111] und Methyl-2-acetamido-2-desoxy-6-O-methyl-ß-D-glucopyranosid (99) [117] herangezogen (Tab.3).

Tab.3: ^{13}C-NMR-Daten der Vergleichssubstanzen 98 u. 99 sowie Methyl-2-acetamido-2-desoxy-ß-D-glucopyranosid (99a)

Verbindungen	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	NHCO-CH$_3$
98	104.0	73.9	76.5	70.5	76.6	61.6	
99	102.3	55.9	74.4	70.8	75.0	71.7	22.3-22.7
99a	102.7	57.9	74.8	70.8	70.7	61.6	175.3 23.1

Zunächst wurden die für den Glycerinsäure- und Moenuronsäureteil von 7 getroffenen Zuordnungen in die Tab.4 übernommen und dann mit Hilfe der entsprechenden Daten der Vergleichssubstanzen 98 und 99 die restlichen Signale von 7 zugeordnet. Das Ergebnis zeigt die Tab.4; in Klammern sind die Werte der Vergleichsverbindungen angegeben.

Wie die Tab.4 ausweist, zeigen die Werte gute Übereinstimmung. Interessant waren besonders die Signale von C-5 und C-6 der Verbindung 99, die durch die O-Alkylierung an C-6 im Vergleich mit 99a eine Tieffeldverschiebung von 4.3 ppm bzw. 10.1 ppm aufweisen und in 7 den Signalen bei 75.2 und 71.5 zugeordnet werden konnten.

Diese Interpretation des ^{13}C-NMR-Spektrums von 7 sollte nun auch eine weitergehende Auswertung der Spektren von Moenomycin A, des hydrierten Moenomycins sowie des Ozonolyseproduktes 95 ermöglichen.

Tab.4: Zuordnung d.Signale des ^{13}C-NMR-Spektrums von 7

	D-Glucose-teil (98)	N-Ac-D-Glu-cosamin(99)	Uronsäure-teil	Glycerinsäu-reteil
16.3			$\underline{C}H_3$-4	
23.8		NHCO$\underline{C}H_3$		
56.8		C-2 (55.9)		
62.2	C-6 (61.6)			
69.3 69.5				C-3 $^2J_{C-P}$= 6Hz
70.9 71.2 71.5	C-4 (70.5)	 C-4 (70.8) C-6 (71.7)		
72.6				C-2 $^3J_{C-P}$=8Hz
74.3 74.5 74.6	C-2 (73.9)	 C-3 (74.4)	 C-4 C-5	
75.2		C-5 (75.0)		
76.4	C-3 C-5 (76.5)(76.6)			
77.3 77.4			 C-2 C-3	
95.6			C-1 $^2J_{C-P}$=5.9Hz	
103.8		C-1 (102.3)		
104.7	C-1 (104.5)			
159.8			-O$\underline{C}$ONH$_2$	
174.1			-$\underline{C}$OOH	
175.8		-NHCO$\underline{C}$H$_3$ (175.3)		
177.6				-$\underline{C}$OOH

VII. Prüfung der synthetischen Produkte 89, 92 und 93 auf antibakterielle Aktivität

Die synthetisierten Verbindungen 89, 92 und 93 wurden orientierend gegenüber Gram-positiven Bakterien auf antibakterielle Wirksamkeit geprüft. Sie wurden dazu auf Dünnschichtchromatographieplatten aufgetragen, entwickelt und anschließend durch Bioautographie gegenüber den Testkeimen Staphylococcus aureus 209 P und Alcaligenes faecalis untersucht. Als Vergleichssubstanz diente hierbei das Antibiotikum Moenomycin.

Es zeigte sich, daß alle Verbindungen in einer Konzentration von 10 mg/ml inaktiv waren.

Darüberhinaus ergaben Untersuchungen von 93 an 20 weiteren Testkeimen (Gram-positive und Gram-negative Bakterien) den gleichen negativen Befund.

Dieses Resultat machte deutlich, daß eine derart vereinfachte, Moenomycin-analoge Struktur wie 93 nicht ausreicht, die antibiotischen Eigenschaften des Moenomycins A zu bewirken.

Möglicherweise ist tatsächlich zumindest eine Disaccharideinheit, wie sie auch in der Mureinbiosynthese-Vorstufe 8 vorliegt, notwendig, damit die Substanz am aktiven Zentrum des verantwortlichen Enzyms "erkannt" werden kann.

VIII. Orientierende Versuche zur Synthese optisch aktiver, verzweigter Kohlenwasserstoffe und Darstellung einiger Derivate von 57

Nach der hier beschriebenen Entwicklung einer Methode zur Synthese optisch aktiver Glycerinsäurederivate lag es nahe, zu prüfen, ob sich dieses Verfahren auch zur Synthese von optisch aktiven, verzweigten Kohlenwasserstoffen eignen würde.

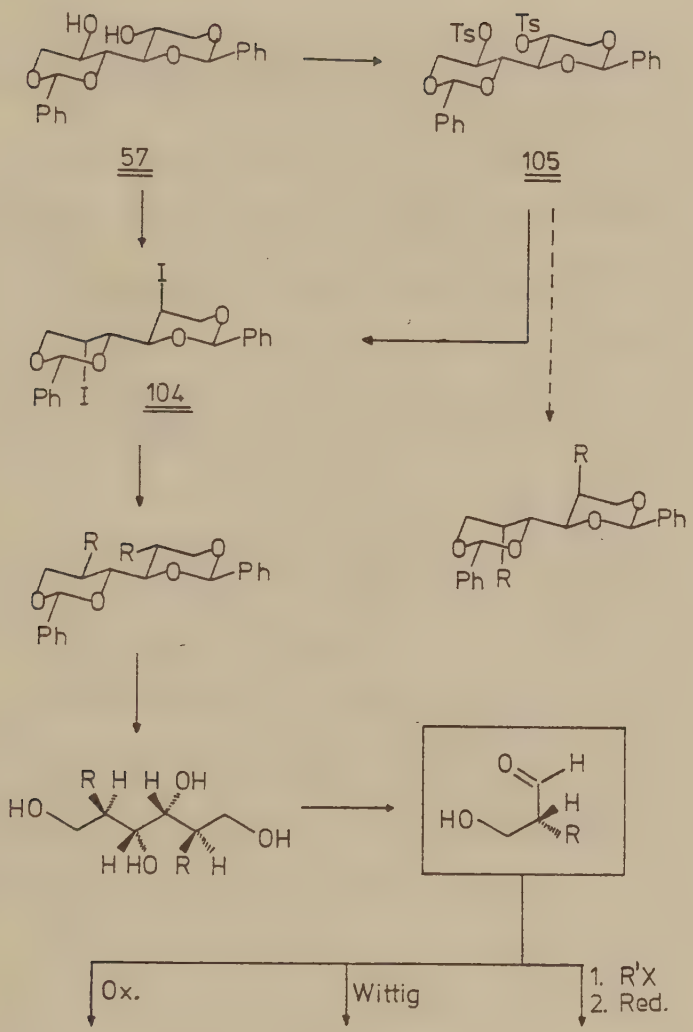
Aufgegriffen wurde diese Überlegung vor allem deswegen, da solche Verbindungen bei Synthesen von Rifamycin S[118] und Monensin[119] bisher nur durch Racematspaltungen erhalten wurden.

Das Konzept, das hierzu entwickelt wurde, gibt die Abb.31 wieder. Wie die Abbildung zeigt, sollte die Realisierbarkeit dieses Syntheseplanes entscheidend von der Durchführbarkeit der Alkylierung der Verbindung 57 abhängen.

Die Überlegung ging dahin, daß bei erfolgreicher Substitution der Hydroxylfunktionen durch Iodid die Alkylierung möglich sein sollte.

Eine eventuelle direkte Alkylierung des Ditosylats, -triflats oder -mesylats von 57 wurde auch erwogen, aber nicht untersucht.

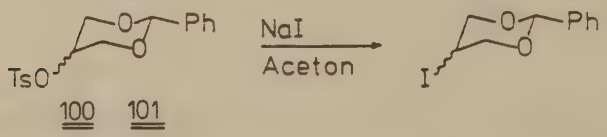
Abb. 3


HO HO Ph
Ph
Ts O Ts
Ph
Ph
57
105
I
Ph
Ph I
104
R
Ph
Ph R
R R
Ph
Ph
R H H OH
HO
OH
H HO R H
O H
H
HO
R
1. R'X
2. Red.
Ox.
Wittig
β-Hydroxy-
säuren
Olefine
1,3-Diol-
Derivate

1. Modelluntersuchungen zur Überführung von 57 in 104 an cis-und trans-2-Phenyl-5-(p-tolylsulfonyloxy)-1,3-dioxan (100 bzw. 101)

Nach Mathson und Angyal[120] sollte 100 bzw. 101 mit Natriumiodid in Aceton nach 2 h quantitativ zu 2-Phenyl-5-iod-1,3-dioxan (102) reagiert haben (Abb.32).

Abb. 32



100 101

Allerdings wurde das Produkt 102 weder isoliert noch charakterisiert, sondern die Autoren gründeten ihre Behauptung auf die Tatsache, daß nach Ende der Reaktion ca. 100% Natriumtosylat, das ausgefallen war, isoliert werden konnte.

Dieses zunächst Hoffnung erweckende Ergebnis wurde zum Anlaß genommen,die Reaktion genauer zu untersuchen.

a) Darstellung von cis-und trans-2-Phenyl-5-(p-tolyl-sulfonyloxy)-1,3-dioxan (100 und 101)

Im Rahmen dieser Synthese wurde 41 und 40 nach einem modifizierten Verfahren tosyliert, das sich als gewichtige Alternative zur herkömmlichen Methode unter Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel erwies.

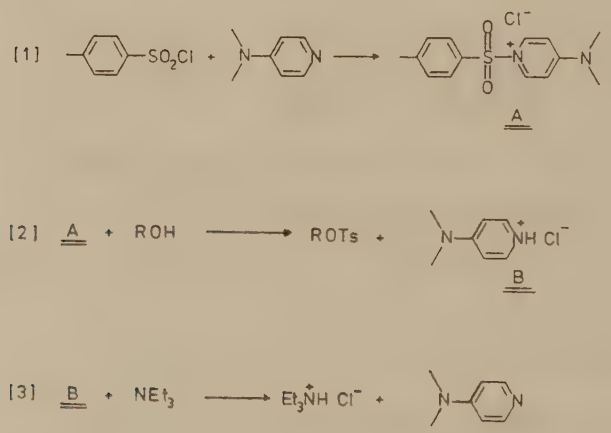
Ausgangspunkt der Überlegung war, daß Tosylierungen auch in anderen, niedriger siedenden organischen Lösungsmittel möglich sein müßten, was zu einer erheblichen Erleichterung der Aufarbeitung führen würde.

Auf Grund der Erfahrungen mit dem Silylierungsverfahren von Chandhary und Hernandez[28,121] wurde versucht, dieses analog auf Tosylierungsreaktionen anzuwenden.

Dazu wurden der entsprechende Alkohol 41 bzw. 40, katalytische Mengen 4-Dimethylaminopyridin und 1,5 Moläquivalente p-Toluolsulfonsäurechlorid in Methylenchlorid gelöst und nach Zusatz von 1,5 Moläquivalenten Triethylamin bei Raumtemperatur umgesetzt.

Der Mechanismus der Reaktion sollte analog dem der Silylierung sein, wobei das 4-Dimethylaminopyridin als aktivierende Base wirkt und ständig von Triethylamin regeneriert wird (Abb.33).

Abb. 33



Auf diese Weise gelang die Tosylierung von 41 zu 100 in 73% Ausbeute und von 40 zu 101 in 95% Ausbeute.

b) Umsetzung von 100 und 101 mit Natriumiodid in Aceton

Die Verbindungen 100 und 101 wurden nach dem Verfahren von Mathson und Angyal[120] mit Natriumiodid in Aceton bei 100°C umgesetzt. Die dabei erzielten Ausbeuten an 102 lagen in keinem Fall über 15%, so daß vermutet werden mußte, daß als Hauptreaktion eine Eliminierung vorlag, da meistens nur bis zu 15% Edukt zurückgewonnen werden konnten.

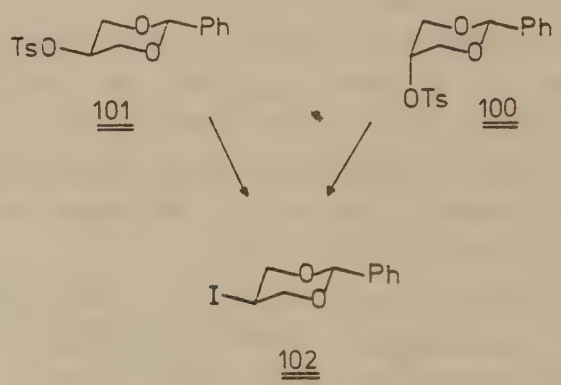
Da die Ansätze (vgl.exp.Teil) nicht reproduzierbar waren, die Ausbeuten an 102 immer sehr niedrig lagen und obendrein in einigen Fällen bei Verwendung des cis-Tosylats 100 trans-Tosylat 101 und umgekehrt entstand, schien es nicht möglich, den genauen Verlauf der Reaktion zu diskutieren.

Im übrigen war dieses Ergebnis nicht überraschend, da sowohl Place et al.[122] als auch Gore et al.[123] bei Reaktion von 4-tert-Butylcyclohexyltosylat mit Iodid hohe Anteile an Eliminierung fanden.

Das aus 100 und 101 gewonnene 2-Phenyl-5-iod-1,3-dioxan wurde vereinigt und ^{1}H-NMR- spektroskopisch untersucht. Es zeigte sich, daß für das benzylische Proton nur ein Singulett bei δ=5.51 auftrat. Bei δ=4.35 lagen die Signale der equatorialen Protonen an C-4 und C-6, sowie 5-H.

Die axialen Protonen an C-4 und C-6 des Ringes ergaben ein doppeltes Dublett, wobei die Kopplungskonstante sowohl der geminalen Kopplung als auch der Kopplung dieser Protonen zu 5-H jeweils 11 Hz betrug. Dies zeigte, daß die sowohl aus 100 als auch aus 101 isolierte Verbindung 102 die trans-Konfiguration besaß. (Abb.34).

Abb. 34



Im übrigen wurde bei den Modellverbindungen 100 und 101 von einer direkten Alkylierung abgesehen, da hierbei - nach den Untersuchungen von Johnson et al.[124] an Cyclohexyltosylaten - hoher Eliminierungsanteil erwartet werden mußte.

2. Versuche, 57 und seine Derivate 105 und 106 ins Iodalkan 104 zu überführen

a) Untersuchungen unter Einsatz von 57

Wie die Literatur ausweist, sind eine große Anzahl von Methoden zur Substitution von Hydroxylfunktionen durch Iodid intensiv untersucht worden. Es zeigte sich, daß generell sekundäre Alkohole wesentlich schwerer substituierbar sind als primäre. Dies ist besonders bei cyclischen Systemen der Fall, da hierbei in vielen Fällen aufgrund sterischer Hinderung eine Substitution erschwert wird.

Dementsprechend wurden an 57 hauptsächlich Methoden getestet, die erfolgreich zur Substitution von sekundären Alkoholfunktionen durch Iodid an Zuckern eingesetzt wurden.

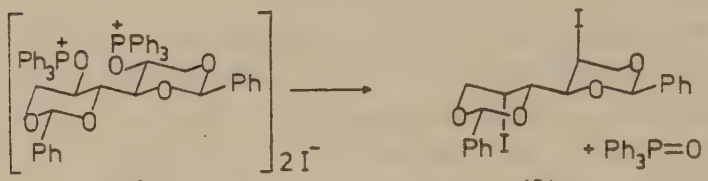
Ein Verfahren unter Einsatz von N-Iodsuccinimid und Triphenylphosphin[125] lieferte keinerlei Umsetzung von 57, was nicht verwunderte, da es hauptsächlich zur Substitution von primären Alkoholfunktionen in Anwesenheit von sekundären bei Zuckern eingesetzt wird[126].

Sehr vielversprechend erschien die Methode von Garegg und Samuelsson[127] zu sein, die unter Verwendung

von Triphenylphosphin, Imidazol und Iod eine Substitution sekundärer Alkoholfunktionen an Pyranosen unter Inversion mit hohen Ausbeuten ermöglichte.

Hierbei sollte nach Ausbildung eines Phosphonium-Ions 103 die Substitution stattfinden (Abb. 35).

Abb. 35



103 104

Dies konnte nicht beobachtet werden, obwohl die Verbindung 57 im Reaktionsgemisch nicht mehr vorlag. Somit mußte die Zwischenstufe 103 entstanden sein, denn nach Aufarbeitung mit Iod und Natronlauge wurde 57 zurückgewonnen.

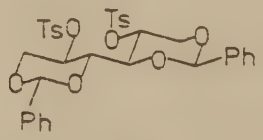
Abschließend wurde noch eine neuere Substitutionsmethode unter Verwendung von Iodtrimethylsilan[128] getestet; allerdings zeigte sich sehr schnell, daß 57 Nebenreationen unterlag, da Benzaldehyd entstand.

Offensichtlich waren die Acetaletherbindungen angegriffen worden, was an sich erwartet werden konnte, da Iodtrimethylsilan auch zur Spaltung von Ether eingesetzt wird[129].

Zusammenfassend ließen sich die gefundenen Ergebnisse nur so deuten, daß eine Substitution mit Iodid an 27 aus sterischen Gründen nicht möglich war.

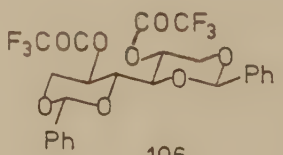
b) Versuche zur Darstellung von 104 aus 1,3(R):4,6(R)-Di-O-benzyliden-2,5-di-O-(p-tolylsulfonyl)-D-mannit (105) und 1,3(R):4,6(R)-Di-O-benzyliden-2,5-di-O-trifluormethylsulfonyl-D-mannit (106)

Die Tosylierung von 57 zu 105 gelang nach dem bereits diskutierten Verfahren mit 4-Dimethylaminopyridin als katalysierende Base in 67 % Ausbeute, was eine wesentliche Steigerung gegenüber der herkömmlichen Methode in Pyridin bedeutete, da hierbei nur 23 % erhalten wurden[72].



105

Die Verbindung 106 konnte durch Umsetzung von 57 mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Pyridin in 38 % dargestellt werden[130].



106

Die bei dem Substitutionsversuch von 105 und 106 mit Iodid erhaltenen Ergebnisse sollen hier nicht im einzelnen diskutiert werden. Es stellte sich heraus, daß das Diiod-Derivat 104 weder mit Natriumiodid [131,132] noch mit Tetrabutylammoniumiodid[130] in verschiedenen Lösungsmitteln dargestellt werden konnte.

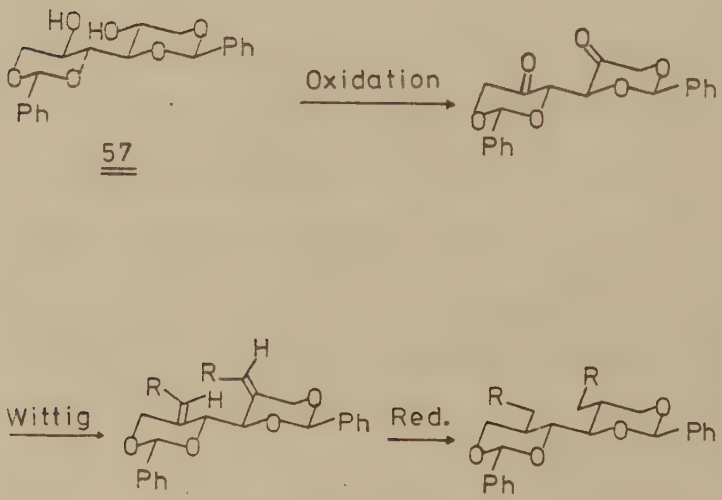
Dieses Ergebnis untermauerte den bereits vorher gehegten Verdacht, daß die Substitution durch Iodid aus sterischen Gründen an 57 nicht möglich ist.

Aufgrund dieser ernüchternden Ergebnisse wurde auf weitere Versuche, insbesondere auch zur direkten Alkylierung von 105 und 106, verzichtet, zumal Karrer[147] bei Reduktionsversuchen mit Lithiumaluminiumhydrid an 1,3:4,6-Di-O-methylen-2,5-di-O-(p-tolylsulfonyl)-D-mannit als Hauptprodukt das durch hydrogenolytische Abspaltung der Tosylreste gebildete 1,3:4,6-Di-O-methylen-D-mannit fand.

3. Versuche, die C-C-Verknüpfung in 57 durch eine Wittig-Reaktion zu erreichen

Zur C-C-Verknüpfung an C-2 und C-5 des Mannitgerüstes wurde noch ein weiterer Syntheseweg aufgestellt (Abb.36) .

Abb. 36



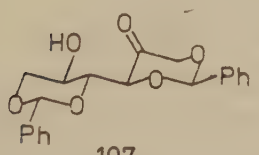
57

Nach Oxidation der 2-und 5-Position und anschließender Wittig-Reaktion sollte eine stereoselektive Reduktion der Doppelbindung die Chiralität an diesen Zentren wieder herstellen.

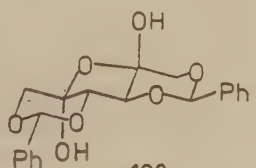
a) Oxidation von 57 zu 108

Die Oxidation von 57 mit N-Chlorsuccinimid und Dimethylsulfid[133] lieferte 46% 108 neben 46% 57 und 6% 107 .

Wie die spektroskopische Untersuchung von 108 zeigte, lag die erwartete Diketoverbindung als Hydrat vor.



107



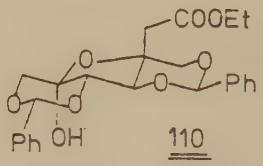
108

Dies konnte im IR-Spektrum durch das Fehlen einer Carbonylvalenzschwingungsbande und die Anwesenheit einer scharfen O-H-Valenzschwingungsbande bei 3500 cm^{-1}, die charakteristisch für intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ist, belegt werden.

Hinzu kam, daß im Massenspektrum das Molekül-Ion bei m/z 372 auftrat, was dem Diketon (354) plus einem Molekül Wasser entspricht.

b) Versuch zur Olefinierung von 108 nach der Horner-Emmons-Variante[134,135]

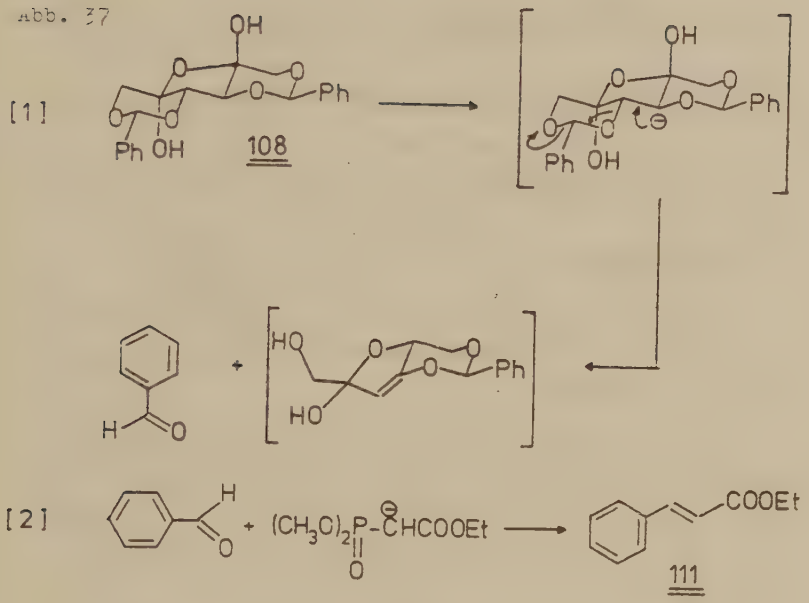
Die Verbindung 108 wurde mit drei Moläquivalenten von dem aus Dimethylphosphoniumethylacetat (109)[136] und Natriumhydrid hergestellten Phosphonatanion bei Raumtemperatur in 1,2-Dimethoxyethan umgesetzt. Die Reaktion lieferte die Verbindung 110 in 5% Ausbeute und ca. 95% Zimtsäureethylester (111).



110

Besonders interessant war hierbei die Bildung des Zimtsäureethylesters, die nur durch Abstraktion eines Protons von der 3-bzw. 4-Position des Mannitgerüstes eingeleitet werden kann und dann über den in Abb.37 gezeigten Mechanismus zu 111 führen könnte.

Abb. 37



Bei einem Versuch, die Umsetzung bei -78°C durchzuführen, zeigte sich, daß nur der in Abb.37 skizzierte Reaktionsweg beschritten wurde. Es konnte nur die Verbindung 111 nachgewiesen werden.

D. EXPERIMENTELLER TEIL

Herr K. Hobert führte die GC-Untersuchungen durch.

Die Aufnahme der 90-MHz- und 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektren führten Herr Dr. W. Dietrich, Frau L. Hermsdorf und Frau I. Dröge durch.

Die 80-MHz-^{1}H-NMR-Spektren wurden von Herrn H.-J. Hartmann aufgenommen.

Die ^{13}C-NMR-Spektren nahm Herr PD Dr. H. Duddeck auf.

Herr Dr. D. Müller besorgte die Aufnahme der MS-Spektren.

Die CD-Messungen führte Herr U. Wagner aus.

Die Mikroanalysen fertigte Frau I. Beetz vom Mikroanalytischen Laboratorium in Kronach an.

Allen möchte ich an dieser Stelle sehr für ihre Bemühungen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

Verwendete Geräte, Methoden und Materialien

Für die Schmelzpunktsbestimmung wurde ein Mikroskopheiztisch nach Kofler (Fa. Reichert Österreich) benutzt. Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem IR-Spektrometer der Fa. Perkin-Elmer Modell 257; die Lösungsmittel werden jeweils angegeben.

Die CD-Messungen wurden mit einem Dichrograph Mark III der Fa. Jobin Yvon, Division d' Instruments S. A. durchgeführt.

Die ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen:

T-60	der Fa. Varian	(60-MHz-^{1}H-NMR)
WP-80	der Fa. Bruker	(80-MHz-^{1}H-NMR)
WH-90	der Fa. Bruker	(90-MHz-^{1}H-NMR, 22.5-MHz-^{13}C-NMR)
WH-250	der Fa. Bruker	(250-MHz-^{1}H-NMR, 62.9-MHz-^{13}C-NMR).

Die Lösungsmittel werden jeweils angegeben; als interner Standard wurde TMS verwendet. Die Interpretation der ^{1}H-NMR-Spektren erfolgte nach 1. Ordnung.

Für die Massenspektroskopie wurden die Geräte CH 5 und 731 MAT der Fa. Varian (Elektronenenergie 70eV) eingesetzt.

Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden mit dem Gaschromatograph PYE 104 der Fa. Philips durchgeführt; die Bedingungen werden jeweils angegeben.

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszensindikator (Typ 60 F_{254}, Schichtdicke 0.2 mm) und die entsprechenden Platten ohne Fluoreszensindikator der Fa. Merck verwendet.
Als Ansprühreagenz diente Molybdatophosphorsäure-Cer (IV)-sulfat[137]: Eine Lösung von 25g Molybdatophosphorsäure und 10g Cer(IV)-sulfat in einer Mischung aus 940 cm^3 Wasser und 60 cm^3 konz. H_2SO_4.

Die präparative Säulenchromatographie wurde, wenn in den Vorschriften nicht anders vermerkt, mit selbstgestopften Säulen des Typs B durchgeführt. Als Säulenmaterial dienten dazu 60g Kieselgel der Fa. Woelm, Eschwege (40-63 μm). Die Bödenzahlen lagen - bestimmt mit Toluol und Benzylalkohol - zwischen 1800 und 2000 theoretischen Böden. Die Substanzen wurden, im Laufmittel gelöst, auf eine Vorsäule (5-10g Kieselgel,

63-100 µm) aufgegeben und mit einer Niederdruckpumpe (0-10 bar), CFG-Duramat eluiert.

Ansonsten wurde Kieselgel (63-100 µm) der Fa. Woelm eingesetzt.

Für die präparative "reversed-phase"-Chromatographie wurden HP-20 Adsorberharz und mit Kieselgel (RP-8, 40-63 µm) gefüllte Lobar-Fertigsäulen verwendet.

I. Ausgangsprodukt: (R,S)-2,3-Dihydroxypropansäuremethylester (10)

1. Darstellung von (R,S)-2-Hydroxy-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propansäuremethylester (12)

a) 5.0 g (41.3 mmol) 10 wurden mit 6.2 g (41.3 mmol) tert-Butylchlordimethylsilan und 0.2 g (1.6 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 200 cm^3 CH_2Cl_2 versetzt und nach Zugabe von 8.4 cm^3 (49.6 mmol) Triethylamin 23h bei Raumtemp. gerührt. Mit 50 cm^3 Wasser wurde extrahiert und die org. Phase anschließend mit 30 cm^3 gesättigter NH_4Cl-Lösung und 20 cm^3 Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen i.Vak. konnten 9.7 g Rohprodukt erhalten werden.

Chromatographie von 6.0 g Rohprodukt an 760 g Kieselgel ($CHCl_3$/Petrolether=8:2) ergab 4.5 g 12 (75%) neben 0.3 g vom disilylierten Ester 18 (2%)[25].

b) 500 mg (4.2 mmol) 10 und 700 mg (4.65 mmol) tert-Butylchlordimethylsilan wurden in 5 cm^3 trockenem Pyridin 8h bei 5°C gerührt. Das Reaktiongemisch wurde zwischen Wasser (20 cm^3) und $CHCl_3$ (20 cm^3) verteilt, die wäßrige Phase dreimal mit je 10 cm^3 $CHCl_3$ nachextrahiert und die vereinigten org. Phasen nach Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen i.Vak. viermal mit

je 2 cm^3 Toluol abgezogen, um restliches Pyridin azeotrop zu entfernen. Es wurden 743 mg (76%) 12 erhalten, das nach DC-Untersuchung ($CHCl_3$/Essigester=9:1) nur Spuren an Verunreinigung enthielt.

2. Darstellung von (S)-2-(1-Octadecyloxy)propansäureethylester (24) aus 23

138 mg (1.32 mmol) 23 in 6 cm^3 DME/HMPT (2:1) wurden bei -78°C unter Argon mit 1.0 cm^3 Butyllithium in Hexan (15 proz., ca. 1.8 mmol) versetzt und 35 min. bei -78°C gerührt. Anschließend wurde auf 0°C erwärmt, 500 mg (1.32 mmol) 1-Iodoctadecan in 1.5 cm^3 Hexan zugetropft und 1h bei 0°C und 5.5h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 30 cm^3 Ether versetzt und mit je 4 cm^3 Wasser viermal extrahiert. Die wäßrigen Phasen wurden mit 15 cm^3 Ether reextrahiert und die vereinigten org. Phasen nach Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. eingeengt. SC des Rückstandes (470 mg) (Petrolether/Essigester=25:1) lieferte 60 mg (13%) 24 .

Die spektroskopischen Daten waren identisch mit denen einer unabhängig hergestellten Probe von 24[25].

3. Darstellung von (R,S)-3-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-(1-octadecyloxy)propansäuremethylester (14)

308 mg (1.32 mmol) 12 wurden in 6 cm^3 DME/HMPT (2:1) gelöst und bei -70°C unter Argon mit 1 cm^3 Butyllithium in Hexan (15 proz.,ca. 1.8 mmol) tropfenweise versetzt. Nach 40 min. wurde auf 0°C erwärmt und 500 mg (1.32 mmol) 1-Iodoctadecan in 2 cm^3 Hexan zugespritzt. Nach 1h Rühren bei 0°C und 2.5h bei Raumtemp. konnte durch DC (Petrolether/Essigester=9:1) 12 nicht mehr nachgewiesen werden. Das Reaktionsgemisch wurde mit 30 cm^3 Ether versetzt und mit je 4 cm^3 Wasser viermal extrahiert. Die wäßrigen Phasen wurden mit 15 cm^3 Ether reextrahiert und die vereinigten org. Phasen nach Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. eingeengt.

SC des Rohproduktes(500 mg) (500 cm^3 Petrolether, dann Petrolether/Essigester=30:1) und erneute SC der Produkt enthaltenden Mischfraktionen an 9 g Kieselgel (Petrolether/$CHCl_3$=5.5:4.5) ergab 35 mg (5%) 14 und eine unpolare Fraktion, die offensichtlich 1-Octadecen (ca.40%) enthielt.

IR ($CHCl_3$): 2910, 2850 (C-H); 1735 cm^{-1} (C=O).

^{1}H-NMR (60 MHz,$CDCl_3$): δ= 3.90 (br. s, $W_{1/2}$=3Hz; CH_2-3);
3.76 (s;-COOCH_3); 4.0-3.8 (2-H,verdeckt);
3.53 (m; CH_2-1'); 1.85-0.90 (m; Alkylprotonen);
0.93 (s; $C(CH_3)_3$); 0.10 (s; $Si(CH_3)_2$).

MS: m/z(% rel. Int.)= 471(5,$[M-15]^+$); 456(1); 443(3); 429(25,$[M-57]^+$); 292(4); 291(20); 231(5); 219(4); 191(7); 178(10); 177(79); 175(8); 161(6); 147(9); 133(7); 117(100); 115(7); 89(22); 85(14); 75(17); 73(59); 71(21); 57(42); 55(23); 43(36).

$C_{28}H_{58}O_4Si$ (486.8) Gef. m/z 471 ($[M-15]^+$,MS).

Spektroskopische Daten der 1-Octadecen enthaltenden Fraktion:

IR ($CHCl_3$): 2910, 2850 (C-H); 1640, 995, 915 cm^{-1} (C=C).

^{1}H-NMR (60MHz, $CDCl_3$): δ= 6.16-5.45 (Multiplettkomplex; 2-H); 5.00 (m; 1-H_{cis}); 4.80 (m; 1-H_{trans}); 2.00 (m; CH_2-3); 1.60-0.75 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z 252 entsprechend $C_{18}H_{36}$.

II. Ausgangsprodukt: (R,S)-2-Hydroxy-2-phenylethansäuremethylester (27)

1. Darstellung von (R,S)-2-(1-Octadecyloxy)-2-phenylethansäuremethylester (28)

0.48 g Natriumhydrid (55 proz. in Ölsuspension, 9.9 mmol) wurden unter Argon mit 3.30 g (8.8 mmol) 1-Iodoctadecan in 20 cm^3 DME bei 0°C versetzt und sofort wurden unter Erwärmen auf Raumtemp. 1.50 g (9.0 mmol) 27 in 25 cm^3 DMF innerhalb von 5 min. zugetropft. Nach 45 min. wurden nochmals 0.20 g Natriumhydrid (4.5 mmol) zugesetzt und weitere 40 min. bei Raumtemp. gerührt. Unter Eiskühlung wurde solange 0.1N HCl zugetropft, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr auftrat und der Niederschlag aufgelöst war. Das Reaktionsgemisch wurde viermal mit Petrolether extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit Wasser gewaschen, um restliches DMF zu entfernen. Trocknen mit Na_2SO_4 und Einengen ergab 3.5 g Rohprodukt; SC (Petrolether/Essigester=40:1) lieferte 0.98 g (26%) 28 und 0.09 g (2.5%) 32.

a) Charakterisierung von 28

Schmp.: 42°C (Methanol).

IR (CCl_4): 2920, 2850 (C-H); 1748 mit Schulter bei 1735 cm^{-1} (C=O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.30 (m; Aromaten-H); 4.80 (s; 2-H); 3.70 (s; $-COOCH_3$); 3.45 (m; CH_2-1'); 1.80-0.73 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (% rel. Int.)= 418(1, M^+); 387(1); 360 (8); 359(56, $[M-59]^+$); 150(17); 149(26); 121(24); 108(40); 105(12); 99(7); 97(9); 91(10); 85(32); 83(17); 79(22); 77(10); 71(52); 69(30); 57(95); 55(54); 43(100); 41(47).

$C_{27}H_{46}O_3$ (418.6) Ber. C 77.46 H 11.08
Gef. C 77.57 H 11.12

b) Charakterisierung von (R,S)-2-Hydroxy-2-phenyl-eicosansäuremethylester (32)

IR (CCl_4): 3510 (O-H); 2920, 2850 (C-H); 1725 cm^{-1} (C=O).

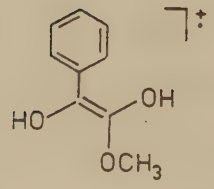
^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.55-7.25 (m; Aromaten-H); 3.70 (s; $-COOCH_3$); 3.65 (br. s; O-H, Signal verschwindet nach Zusatz von D_2O);

2.00 (m; C$\underline{H}_2$-3); 1.45-0.90 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (% rel. Int.)= 400(1, $[M-H_2O]^{+\cdot}$); 387(1, $[M-31]^+$); 360(91); 359(100, $[M-59]^+$); 166(2, a); 165(3);134(7); 133(17); 120(16); 107(10); 105(55); 91(11); 77(9); 57(27); 55(19).

$C_{27}H_{46}O_3$ (418.6) Gef. m/z 400 ($[M-18]\cdot$, MS).

a:



2. Darstellung von (R,S)-2-(1-Octadecyloxy)-2-phenylethan-1-ol (29)

915 mg (2.19 mmol) 28 wurden in 10 cm^3 abs. Ether zu einer Suspension von 60 mg (1.57 mmol) $LiAlH_4$ in 20 cm^3 Ether unter Eiskühlung zugetropft, anschließend 30 min. unter Rückfluß gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Eiswasser abgebrochen und der Aluminiumhydroxid-Niederschlag nach Ende der Wasserstoffentwicklung durch Zugabe von 10 proz. H_2SO_4 aufgelöst. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Ether gewaschen und die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.

Das Rohprodukt (800 mg), ein farbloses, viskoses Öl, wurde sofort acetyliert und anschließend charakterisiert.

3. Darstellung von (R,S)-2-(1-Octadecyloxy)-2-phenylethylacetat (30)

793 mg (2.03 mmol) des Rohproduktes 29 wurden in 7 cm^3 trockenem Pyridin gelöst, mit 300 mg (2.94 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und 14h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde Pyridin i.Vak. abgezogen,

der Rückstand fünfmal mit Toluol versetzt und jeweils wieder eingeengt, um restliches Pyridin azeotrop zu entfernen. SC (Petrolether/Essigester=25:1) lieferte 775 mg 30 (82%, bezogen auf 28).

Schmp.: 42°C

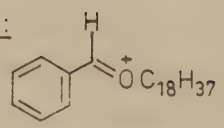
IR (CCl_4): 2920, 2850 (C-H); 1740 cm^{-1} (C=O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.25 (Aromaten-H); 4.42, 4.12 (Multiplettkomplex; 2-H und CH_2-1); 3.32 (m, $W_{1/2}$= 14Hz; CH_2-1'); 2.00 (s; Acetat); 1.70-0.70 (m; Alkylprotonen).

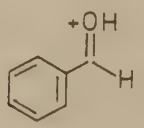
MS: m/z (% rel. Int.)= 359(61, a); 163(7); 107 (100, b).

$C_{28}H_{48}O_3$ (432.7) Ber. C 77.72 H 11.18
Gef. C 77.84 H 11.20

a:



b:



4. Reaktion von (R,S)-2-(1-Octadecyloxy)-2-phenylethylacetat(30) mit an Kieselgel adsorbiertem Ozon

147 mg (0.34 mmol) 30 wurden an 15 g Kieselgel (100-200 µm) adsorbiert und dies bei -75°C 10 min. mit Ozon belegt. Der Ozonstrom wurde abgeschaltet und das Material bei langsamem Sauerstoffstrom 10 min. aufgetaut. Dieser Vorgang wurde noch dreimal wiederholt, wobei die Ozonadsorbtionszeit einmal 20 min. und zweimal 15 min. betrug. Nach Spülen mit Sauerstoff wurde vom Kieselgel zunächst mit $CHCl_3$ und dann mit Essigester eluiert. Aus dem $CHCl_3$-Eluat konnten 60 mg und aus dem Essigestereluat 50 mg Substanz gewonnen werden.

Das gewünschte Produkt 31 konnte durch DC im Vergleich mit einer unabhängig hergestellten Probe von 31 nicht nachgewiesen werden, sondern nur das Ausgangsprodukt 30, was durch ^{1}H-NMR-Vergleich untermauert wurde.

5. Versuch, 30 mit Rutheniumtetroxid zu oxidieren

0.09 g Rutheniumdioxid (0.68 mmol) und 1.00 g $NaIO_4$ (4.70 mmol) wurden in 16 cm^3 Aceton und 3 cm^3 Wasser gerührt, bis die Suspension gelb wurde. Unter Rühren bei Raumtemp. wurden 0.16 g (0.37 mmol) 30 in 6 cm^3

Aceton zugetropft.

Über einen Zeitraum von 48h wurden 8.00 g $NaIO_4$ (37.40 mmol) in 30 cm^3 Aceton und 30 cm^3 Wasser, immer wenn die Reaktionslösung dunkel wurde, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über Celite 535 filtriert, das Aceton i.Vak. abgezogen, die wäßrige Lösung mit 2N HCl angesäuert und fünfmal mit je 30 cm^3 Ether extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen wurden 0.38 g Rohprodukt erhalten.

Durch DC (CH_2Cl_2/Aceton/Methanol=4:4:1) konnte die Säure 31 nicht nachgewiesen werden.

Das Rohproduktgemisch wurde 2.5d in 20 cm^3 1.2 proz. methanolischer HCl bei Raumtemp. gerührt; anschließend wurde Methanol weitgehend abdest., der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen.

Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen i.Vak. lieferte nach SC (Petrolether/Aceton=9:1) 33.8 mg 35 (31%), 28.9 mg (25%) 36, 8.3 mg (7%) 37 ; 5.5 mg (5%) 38 und eine weitere Fraktion von 5.0 mg, die nicht untersucht wurde.

a) Charakterisierung von 35

IR ($CHCl_3$): 2920, 2850 (C-H); 1725 cm^{-1} (C=O).

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): δ= 3.55 (s;-COOC$\underline{H}_3$); 2.36-2.06 (m; C$\underline{H}_2$-2); 1.83-1.10 (m; Alkylprotonen); 0.93 (t, J=5Hz; C$\underline{H}_3$-18).

MS: m/z (%rel.Int.)= 298(23, M^+); 269(1); 267(4); 255(7); 213(1); 199(4); 185(2); 157(1); 143(14); 129(6); 111(2); 101(5); 98(3); 97(5); 87(70); 85(3); 84(3); 83(8); 75(22); 74(100, $[M-224]^{+\cdot}$, McLafferty); 71(5); 69(13); 59(7); 57(19); 55(26); 43(38).

$C_{19}H_{38}O_2$ (298.5) Gef. m/z 298 (M^+, MS).

b) Charakterisierung von 36

IR ($CHCl_3$): 2920, 2850 (C-H); 1740-1700 cm^{-1} (C=O, Ester und Keton).

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): δ= 3.55 (s; -COOC$\underline{H}_3$); 2.43-2.00 (m; C$\underline{H}_2$-2, C$\underline{H}_2$-5 und C$\underline{H}_2$-7); 1.86-0.90 (m; C$\underline{H}_2$-3, C$\underline{H}_2$-4, C$\underline{H}_2$-8 bis C$\underline{H}_2$-17 und C$\underline{H}_3$-18).

MS: m/z (% rel.Int.)= 312(2, M^+); 308(4); 281(11); 269(2); 256(2); 255(3); 242(2); 241(4); 228(4);

227(4); 214(4); 213(5); 200(4); 199(6); 197(2); 195(4); 186(4); 185(7); 181(4); 172(6); 171(9); 170(5); 169(4); 168(4); 167(5); 158(9); 157(9); 156(7); 155(6); 154(6); 153(8); 151(5); 149(6); 144(12); 143(13); 142(8); 141(7); 140(10); 139 (11); 135(7); 130(12); 129(14); 127(11); 126(14); 125(19); 115(14); 113(14); 112(26); 111(26); 109(13); 101(9); 99(16); 98(40); 97(33); 96(12); 95(20); 87(26); 85(32); 84(21); 83(38); 81(21); 74(35); 71(64); 69(49); 67(19); 59(34); 58(45); 57(75); 55(89); 43(100); 41(73).

$C_{19}H_{36}O_3$ (312.5) Gef. m/z 312 (M^+, MS).

c) Charakterisierung von 37

IR ($CHCl_3$): 2925, 2860 (C-H); 1730, 1710 cm^{-1}(C=O).

^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ= 3.65 (s; $-COOCH_3$); 2.40 (Multiplettkomplex); 1.80-0.80 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (% rel.Int.)= 326(< 1, M^+); 295(6); 265(2); 255(6); 251(3); 249(3); 241(6); 237(3); 227(7); 223(9); 213(6); 209(7); 199(4); 197(3); 195(6);

185(5); 183(4); 181(6); 172(6); 171(7); 169(5); 167(5); 163(4); 158(16); 157(6); 155(7); 154(5); 153(6); 151(4); 149(6); 144(16); 143(10); 141(7); 140(7); 139(10); 137(6); 135(7); 130(9); 129(12); 127(11); 126(17); 125(18); 123(10); 121(8); 115 (11); 113(17); 112(20); 111(32); 109(15); 101(8); 99(21); 98(15); 97(30); 95(22); 85(36); 84(13); 83(33); 81(24); 71(58); 69(45); 67(18); 59(25); 58(19); 57(90); 55(100); 43(70); 41(56).

d) Charakterisierung von 38

IR ($CHCl_3$): 2920, 2855 (C-H); 1725 (C=O,Ester); 1650 cm^{-1} (C=O, ß-Ketoester).

^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ=5.30 (s; 2-H, Enolform); 3.67 (s; $-COOCH_3$); 3.48 (s; CH_2-2, Ketoform); 2.32 (Multiplettkomplex); 1.80-0.80 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (% rel.Int.)= 308(1); 277(1); 176(5) 171(1); 138(7); 131(20); 129(9); 121(9); 115(9); 111(9); 105(14); 103(10); 97(12); 83(13); 77(32); 75 (100); 74(22); 55(24).

III. Ausgangsprodukt: Glycerin (39); Darstellung der racemischen Verbindung 16

1. Reaktion von 39 mit Benzaldehyd und Schwefelsäure[49)]

4.0 g (44 mmol) 39, 4.2 g (40 mmol) Benzaldehyd und 2 Tropfen Schwefelsäure wurden bei 96°C gerührt; das bei der Reaktion gebildete Wasser wurde durch einen starken Argonstrom ausgetrieben. Nach 1h wurde das Reaktionsgemisch mit Toluol versetzt, i.Vak. eingeengt, um das restliche Wasser azeotrop abzudest.; dies wurde dreimal wiederholt.

Der Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 5 proz. Ammoniak-Lösung neutralisiert und nach Trocknen der org. Phase über Na_2SO_4 eingeengt. Es konnten 6.0 g Rohprodukt erhalten werden.

SC von 1000 mg Reaktionsprodukt (Petrolether/Essigester=1:1) lieferte 146 mg (11%) 40, 300 mg (23%) 41, 236 mg (18%) 42 und 92 mg (7%) einer Mischfraktion von 41 und 42.

Größere Mengen an cis-Produkt 41 wurden durch Auskristallisieren aus Toluol[49)] erhalten.

a) trans-5-Hydroxy-2-phenyl-1,3-dioxan (40)

Schmp.: 62°C (Toluol/Petrolether), Lit.[60] 65°C.

IR ($CHCl_3$): 3595 (freies O-H); 3600-3250(gebundenes O-H);
in 0.005 m Lösung (CCl_4): 3620 cm^{-1} (freies O-H)[138].

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): = 7.43-7.13 (m; Aromaten-H); 5.30 (s; 2-H); 4.36-3.26 (m; 5-H, CH_2-4 und CH_2-6); 2.00 (br. s; O-H, verschwindet bei D_2O-Zugabe).

^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$; Zugabe von 0.084 Moläquiv. $Eu(fod)_3$)

δ= 7.83-7.30 (m; Aromaten-H); 6.00 (s; 2-H); 5.30 (m; 5-H); 5.05 (dd, J_{gem}= ca.11Hz, $J_{(4,6)e-5}$= 4Hz; 4-H_e und 6-H_e); 4.63 (dd, J_{gem}= ca.11Hz, $J_{(4,6)a-5}$= ca.9Hz; 4-H_a und 6-H_a).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ= 137.5 (s*; Aromaten C-1); 129.2, 128.4 und 126.2 (d; Aromaten C-2 bis C-6); 101.0 (d; C-2); 71.6 (t; C-4 und C-6);

* Die Multiplizitätsangaben beziehen sich auf das off-resonance-entkoppelte Spektrum.

61.2 (d; C-5).

MS: m/z (% rel.Int.)= 180(41, M^+); 179(54); 107(100); 105(57); 103(13); 91(11); 79(59); 77(50).

$C_{10}H_{12}O_3$ (180.2) Gef. m/z 180 (M^+, MS).

b) cis-5-Hydroxy-2-phenyl-1,3-dioxan (41)

Schmp.: 80-81°C (Petrolether/Toluol), Lit.[60] 83°C.

IR (CCl_4, 0.005 m Lösung) : 3580 cm^{-1} (O-H, intramolekulare H-Brücke)[138].

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.50-7.16 (m; Aromaten-H); 5.43 (s; 2-H); 4.10 (br. s; CH_2-4 und CH_2-6); 3.80-3.36 (m; 5-H); 3.20-2.83 (m; O-H, verschwindet bei D_2O-Zugabe).

^{1}H-NMR (90 MHz, D_5-Pyridin): δ= 7.76-7.18 (m; Aromaten-H); 5.67 (s; 2-H); 4.36 (m, J_{gem}= ca.11Hz; 4-H_e und 6-H_e); 4.12 (m, J_{gem}= ca. 11Hz; 4-H_a und 6-H_a); 3.72 (dd, $J_{5-(4,6)e}$=2Hz, $J_{5-(4,6)a}$=2Hz; 5-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ= 138.1 (s; Aromaten C-1); 129.0, 128.3 und 126.0 (d; Aromaten C-2 bis C-6); 101.6 (d; C-2); 72.3 (t; C-4 und C-6); 64.0 (d; C-5).

MS: m/z (% rel. Int.)= 180 (43, M^+); 179(57); 107(100); 105(57); 103(12); 91(12); 79(59); 77(53).

$C_{10}H_{12}O_3$ (180.2) Gef. m/z 180 (M^+, MS).

2. Darstellung von trans-5-(1-Octadecyloxy)-2-phenyl-1,3-dioxan(43) unter Verwendung der Phasentransferkatalyse

1.00 g eines Gemisches aus 40 und 41, das 38% (0.38 g, 2.1 mmol) 40 enthielt, wurde in 5 cm^3 1-Chloroctadecan bei 60°C gelöst. Nach Zugabe von 2.50 g Natriumhydroxid in 5cm^3 Wasser und 0.51 g (1.5 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat wurde 15h bei 60°C kräftig gerührt. Die org. Phase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase dreimal mit je 10 cm^3 CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Einengen der vereinigten org. Phasen i.Vak. lieferte SC (Petrolether/Essigester=25:1) an 150 g Kieselgel 0.92 g verunreinigtes 43.

Nachtrennung (Petrolether/$CHCl_3$=7:3) ergab 0.72 g (81%) 43.

Bei Verwendung von Tetrabutylammoniumiodid als Phasentransferkatalysator und 1-Bromoctadecan in Toluol mit 33 proz. NaOH konnten nach 10d bei Raumtemp. 0.66 g (73%) 43 isoliert werden.

Schmp.: 49°C (Ethanol/Wasser).

IR ($CHCl_3$): 2920, 2850 (C-H); 1100 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.50-7.26(m; Aromaten-H); 5.33 (s; 2-H); 4.53-4.23 und 3.75-3.40 (Multiplettkomplexe; CH_2-4, CH_2-6, CH_2-1' und 5-H); 1.73-0.76 (m; Alkylprotonen).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ=138.0 (s; Aromaten C-1); 128.9, 128.3, 126.2 (d; Aromaten C-2 bis C-6); 101.4 (d; C-2); 70.4 (t; C-4 und C-6); 70.0 (t; C-1'); 68.5 (d; C-5); 32.0 (t), 30.2, 29.8, 29.5, 26.1 (t), 22.7 (t), 14.1 (q) (C-2' bis C-18').

MS: m/z (% rel.Int.)= 432(17, M^+); 431(15, $[M-1]^+$); 355(1, $[M-C_6H_5]^+$); 296(11); 281(6); 250(18); 179(64); 162(18); 111(14); 110(10); 107(19); 105(75); 97(35); 96(26); 91(13); 85(25); 84 (14); 83(49); 82(50); 71(40); 70(22); 69(50); 68(19); 67(13); 57(88); 55(61); 43(100).

$C_{28}H_{48}O_3$ (432.7) Ber. C 77.72 H 11.18
Gef. C 77.83 H 11.09

3. Darstellung von cis-5-(1-Octadecyloxy)-2-phenyl-1,3-dioxan (44); Phasentransferkatalyse

2.00 g (11.1 mmol) 41 und 1.02 g (3.0 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat wurden bei 60°C in 10 cm^3 1-Chloroctadecan und 10 cm^3 Toluol gelöst und mit einer Lösung von 7.50 g NaOH in 15 cm^3 Wasser unterschichtet. Nach 60h kräftigem Rühren bei 60°C wurde die org. Phase abgetrennt, die wäßrige Phase mit Toluol extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit Wasser gewaschen und i.Vak. eingeengt.

SC an 400 g Kieselgel (Petrolether/Essigester=250:1 und 25:1) lieferte 3.22 g (67%) 44.

Schmp.: 58°C (Ethanol/Wasser) Lit.[45] 59-60°C

IR ($CHCl_3$): 2920, 2850 (C-H); 1100 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.53-7.13 (m; Aromaten-H); 5.43 (s; 5-H); 4.33 (dd, J_{gem}= 11Hz, $J_{(4,6)e-5}$= 2Hz; 4-H_e und 6-H_e); 4.01 (dd, J_{gem}= 11Hz, $J_{(4,6)a-5}$= 2Hz; 4-H_a und 6-H_a); 3.54 (t; J= 6Hz; CH_2-1'); 3.23 (dd, $J_{5-(4,6)e}$=2Hz, $J_{5-(4,6)a}$=2Hz; 5-H); 1.70-0.70 (m; Alkylprotonen).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ= 138.5 (s; Aromaten C-1); 128.8, 128.1 und 126.3 (d; Aromaten C-2 bis C-6); 101.3 (d; C-2); 70.8 (d; C-5); 69.1 (t; C-4, C-6 und c-1'); 32.0 (t), 29.8, 29.1, 26.2(t), 22.7 (t) (C-2' bis C-17'); 14.1 (q; C-18').

MS: m/z (%rel. Int.)= 432(15, M^+); 431(17, $[M-1]^+$); 296(20); 281(8); 250(30); 179(18); 111(18); 107(29); 105(42); 97(43); 96(34); 85(28); 83(58); 82(74); 71(48); 69(57); 68(34); 57 (95); 55(67); 43(100); 41(45).

$C_{28}H_{48}O_3$ (432.7) Ber. C 77.72 H 11.18
Gef. C 77.75 H 11.14

4. Versuche zur Ringöffnung von 44 mit Triphenylmethanol in Trifluoressigsäure

a) 25 mg (0.057 mmol) 44 und 15 mg (0.057 mmol) Triphenylmethanol wurden in 0.5 cm^3 Trifluoressigsäure gelöst und nach 20 min. ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht. Das Singulett bei δ= 5.43 (2-H) trat nicht mehr auf. Trifluoressigsäure wurde i.Vak. abdest., der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Durch DC (Petrolether/Essigester=8:2) konnten zwei Hauptprodukte nachgewiesen werden. Die org. Phase wurde eingeengt und spektroskopisch untersucht.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 4.30 (d, J=6Hz; $-CH_2OCOCF_3$).

IR ($CHCl_3$): 1785 cm^{-1} (C=O, Trifluoracetat).

b) 50 mg (0.115 mmol) 44 und 30 mg (0.115 mmol) Triphenylmethanol wurden in 1 cm^3 Trifluoressigsäure gelöst und 16h bei Raumtemp. gerührt. Trifluoressigsäure wurde i.Vak. abdest., der Rückstand in CH_2Cl_2 gelöst, mit 3 cm^3 gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt und 5 min. gerührt. Die org. Phase wurde eingeengt und spektroskopisch untersucht.

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): δ= 4.30 (d, J= 6Hz; $-C\underline{H}_2OCOCF_3$).

IR ($CHCl_3$): 1785 cm^{-1} (C=O, Trifluoracetat).

Aus der Integration folgte im Vergleich zu Ansatz a), daß ein Bistrifluoracetat vorlag; auch die DC-Untersuchung wies den unpolareren der beiden Produktflecken stärker aus.

bb) Die org. Phase wurde zur Trockne eingedampft und mit 3 cm^3 methanolischer Ammoniak-Lösung 10 min. bei Raumtemp. gerührt. DC ($CHCl_3$) zeigte das Verschwinden der beiden Produktflecken an und die Bildung eines neuen polareren Produktes.

Methanol wurde i.Vak. abgezogen und der Rückstand an 10 g Kieselgel (Petrolether/Essigester=1:1) getrennt. Es resultierten 18.3 mg (47%) 45.

Schmp.: 68°C (Aceton); Lit. [140] 62°C, Lit.[45] 71°C.

IR ($CHCl_3$): 3600- 3250 (O-H); 2920, 2850 (C-H); 1110, 1050 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz,$CDCl_3$): δ= 3.80-3.30 (m; $C\underline{H}_2$-1, $C\underline{H}_2$-1'; $C\underline{H}_2$-3 und 2-H); 1.86 (br.s; O-H, verschwindet bei D_2O-Zugabe); 1.53-0.70 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (%rel.Int.)= 314(2, $[M-30]^{\cdot+}$); 313(7); 253 (21); 243(12); 211(1) 197(3); 183(4); 169 (4); 155(5); 141(6); 127(8); 113(11); 99(15); 97(10); 93(11); 85(43); 83(16); 71(66); 69 (25); 57(100); 55(40); 43(72); 40(34); 31(27); 3o(65).

$C_{21}H_{44}O_3$ (344.6) Ber. C 73.20 H 12.87
Gef. C 73.26 H 12.76

c) 300 mg (0.694 mmol) 44 und 180 mg (0.694 mmol) Triphenylmethanol wurden 30 min. in 6 cm^3 Trifluoressigsäure bei Raumtemp. gerührt. Trifluoressigsäure wurde i.Vak. abdest., der Rückstand in 30 cm^3 CH_2Cl_2 aufgenommen und mit 10 cm^3 gesättigter $NaHCO_3$-Lösung 5 min. gerührt. Die org. Phase wurde abgetrennt,die wäßrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen nach Trocknen über Na_2SO_4 eingeengt.

Der erhaltene Rückstand wurde mit 1o cm^3 methanolischer Ammoniak-Lösung versetzt und 10 min. bei Raumtemp. gerührt.

SC (Petrolether/Essigester=15:1) ergab nach Einengen i.Vak. 19 mg (6%) 44, 33 mg (11%) 43, 48 mg (26%) Triphenylmethanol, 45 mg (26%) Triphenylmethan, 60 mg (25%) 45 und 200 mg (49%) 46.

cc) Charakterisierung von 2-(1-Octadecyloxy)-1-triphenylmethoxy-3-propanol (46)

IR ($CHCl_3$): 3600-3300 (O-H); 2920, 2850 (C-H); 1600, 1490, 1470, 1450 (C-C, Aromaten); 1075 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): δ= 7.45-7.03 (m; Aromaten-H); 3.63-3.00 (m; CH_2-1, CH_2-3, 2-H und CH_2-1'); 1.70-0.75 (m; Alkylprotonen).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ= 144.0 (s; Aromaten C-1); 128.8, 127.9 und 127.1 (d; Aromaten C-2 bis C-6); 87.0 (s; $-CPh_3$); 79.2 (d; C-2); 70.6 (t; C-1); 63.5, 63.2 (t,t; C-3 und C-1'); 32.0 (t), 30.1 (t), 29.7 (t), 26.2, 22.7 (C-2' bis C-17'); 14.1 (C-18').

MS: m/z (%rel.Int.)= 509(2, $[M-77]^+$); 343(12, $[M-243]^+$); 253(9); 244(52); 243(100); 183(7); 165(28); 105(11); 85(13); 75(13); 71(21); 69(8); 57(36); 55(12); 43(30).

$C_{40}H_{58}O_3$ (586.9) Ber. C 81.86 H 9.96
Gef. C 81.71 H 9.88

ccc) Charakterisierung von Triphenylmethan

Schmp.: 93°C Lit.[141] 94°C.

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): δ= 7.03 (m; Aromaten-H);
5.46 (s; 1-H).

MS: m/z (%rel.Int.)= 244(100, M^+); 243(27, $[M-1]^+$);
167(80); 166(43); 165(81).

d) 50 mg (0.116 mmol) 44 wurden in 0.5 cm^3 0.12 mmol D_2O enthaltender Trifluoressigsäure gelöst und ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht.

^{1}H-NMR (60 MHz, TFA, nach 30 min.):

δ=9.83 (s; Aldehydproton); 8.00 (dd, $J_{o/m}$=6.5 Hz, $J_{o/p}$= 2 Hz; H_{ortho}); 7.80-7.50 (m; H_m und H_p); 4.65 (m; $-CH_2OCOCF_3$); 4.20-3.85 (Multiplett-komplex; CH_2-1, CH_2-3, 2-H und CH_2-1'); 2.00-0.90 (m; Alkylprotonen).

^{1}H-NMR (60 MHz, TFA, nach 20h):

δ= 9.85 (s; Aldehydproton); 8.00 (dd, $J_{o/m}$= 6.5 Hz, $J_{o/p}$= 2Hz; H_{ortho}); 7.80-7.50 (m; H_m und H_p); 4.65 (d, J= 5Hz; $-CH_2OCOCF_3$); 4.20 (m, J= 5Hz; 2-H); 3.93 (t, J= 6Hz; CH_2-3');

2.00-0.90 (m; Alkylprotonen).

Die Integration zeigte, daß nach 20h neben Benzaldehyd nur 2-(1-Octadecyloxy)-propan-1,3-diolbistrifluoracetat vorlag.

5. Versuche zur Ringöffnung von 43 mit N-Bromsuccinimid

a) Darstellung von (R,S)-3-Brom-2-(1-octadecyloxy)-propylbenzoat (47)

145 mg (0.34 mmol) 43 wurden mit 65 mg (0.37 mmol) N-Bromsuccinimid und 500 mg $BaCO_3$ in 15 cm^3 wasserfreiem CCl_4 1.5h unter Rückfluß gerührt. Das $BaCO_3$ wurde abfiltriert und mit zehn Portionen von je 5 cm^3 CH_2Cl_2 gewaschen. Die org. Phase wurde eingeengt; SC (Petrolether/$CHCl_3$=1:1) lieferte 137 mg (80%) 47.

IR (CCl_4): 2920, 2860 (C-H); 1720 cm^{-1} (C=O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.96-7.80 (m; Aromaten-H_o); 7.50-7.25 (m; Aromaten-$H_{m,p}$); 4.36 (d, J= 5Hz; $C\underline{H}_2$-1); 3.93-3.36 (m; $C\underline{H}_2$-3, 2-H und $C\underline{H}_2$-1'); 1.73-0.70 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (%rel.Int.)= 511,509 (2, M^+); 431(45, $[M-80]^+$); 417(16); 262(4); 254(22); 200(10); 198(22); 196(11); 163(17); 105(100); 97(12); 85(23); 82 (23); 71(29); 69(22); 57(47); 55(27); 43(37).

$C_{29}H_{47}O_3Br$	(511.6)	Ber.	C 65.74	H 9.26
		Gef.	C 65.66	H 9.22

b) Versuche zur Darstellung von (R,S)-3-Hydroxy-2-(1-octadecyloxy)propylbenzoat (48) mit NBS

43 und NBS wurden in CCl_4 gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde unter Zugabe von $BaCO_3$ und gesättigter $NaHCO_3$-Lösung bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, der Rückstand mit mehreren Portionen CH_2Cl_2 gewaschen und die vereinigten org. Phasen nach Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. eingeengt.

Die Reinigung erfolgte durch SC (Petrolether/Essigester=9:1); die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten gibt die folgende Tabelle wieder.

43	NBS	$NaHCO_3$-Lsg.	CCl_4	t (h)	$BaCO_3$ (g)	47	48
0.40 mmol	0.45 mmol	0.1 cm^3	50cm^3	2.5	1.0	23%	26%
0.09 mmol	0.22 mmol	0.1 cm^3	5 cm^3	6	0.5	a)	60%
1.15 mmol	4.50 mmol	2.0cm^3	100cm^3	120	4.0	75%	16%

a) Ausbeute wurde nicht bestimmt; Trennung erfolgte durch präparative DC.

IR ($CHCl_3$): 3600-3300 (O-H); 2920, 2850 (C-H); 1715 cm^{-1} (C=O).

^{1}H-NMR (60MHz, $CDCl_3$): δ= 7.98 (dd, $J_{o/m}$=8Hz, $J_{o/p}$=3Hz; Aromaten-H_o); 7.53-7.30 (m; Aromaten-$H_{m,p}$); 4.40 (m; CH_2-1); 3.80-3.36 (m; CH_2-3, 2-H und CH_2-1'); 2.23 (br. s; O-H); 1.80-0.70 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (%rel.Int.)= 417(48,$[M-31]^+$); 179(5); 165(14); 123(9); 105(100); 99(4); 97(9); 95 (9); 85(20); 83(12); 81(10); 79(3); 77(13); 71(32); 69(22); 57(54); 55(29); 43(50).

$C_{28}H_{48}O_4$	(448.7)	Ber.	C 74.95	H 10.78
		Gef.	C 75.06	H 10.74

6. Ringöffnung von 44 durch Ozonolyse und Darstellung von (R,S)-3-Hydroxy-2-(1-octadecyloxy)propansäuremethylester (16)

a) Ozonolyse von 44

1.50 g (3.5 mmol) 44 wurden in 100 cm^3 CCl_4 gelöst. Ein Sauerstoff/Ozon-Strom (0.5 mmol O_3/min.) wurde 30 min. bei Raumtemp. unter Rühren durch die Lösung geleitet. Nach Vertreiben des Ozons mit Sauerstoff wurde die Lösung eingeengt und 1.56 g (100%) 48 er-

halten, was durch DC-Vergleich ($CHCl_3$/Essigester=9:1) mit einer authentischen Probe und Vergleich der ^1H-NMR-Spektren gezeigt werden konnte.

b) Oxidation des Ozonolyseproduktes 48 mit Jones-Reagenz [66]

1.53 g (3.42 mmol) des Rohproduktes 48 wurden in 100 cm^3 Aceton gelöst. Unter Rühren wurden bei 0°C 2 cm^3 (6.7 mmol) Jones-Reagenz zugetropft und anschliessend bei Raumtemp. 12h gerührt. Die Lösung wurde vom ausgefallenen Chromsalz abfiltriert und der Rückstand mehrfach mit Aceton nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeengt, in 50 cm^3 $CHCl_3$ aufgenommen und dreimal mit je 10 cm^3 Wasser gewaschen. Die org. Phase lieferte nach Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen i.Vak. 1.562 g (99%) Rohprodukt. Durch DC (Essigester) konnte neben Spuren 48 ein polareres Hauptprodukt nachgewiesen werden. Das Rohprodukt wurde sofort mit methanolischer HCl verestert.

c) 1.30 g des Rohproduktes der Jones-Oxidation wurden mit 80 cm^3 1.5 proz. methanolischer HCl 24h unter Rückfluß umgesetzt. Methanol wurde weitgehend abdest., der Rückstand in 100 cm^3 CH_2Cl_2 aufgenommen und mit gesättigter $NaHCO_3$ und Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde nach Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. eingeengt; SC (Petrolether/Essigester=8:2) lieferte 446 mg (43%) 16.

Schmp.: 45-46°C (Petrolether).

IR ($CHCl_3$): 3600-3300 (O-H); 2925, 2860 (C-H); 1745 cm^{-1} (C=O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 4.00-3.40 (m; CH_2-3, 2-H und CH_2-17); 3.70 (s; $-COOCH_3$); 2.10 (m; O-H, verschwindet bei Zugabe von D_2O); 1.83-0.70 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (%rel.Int.)= 354(3, $[M-18]^+$); 342(34, $[M-30]^+$); 313(4); 298(14); 253(12); 121(24); 104(100); 99(8); 97(17); 90(17); 87(39); 85(33); 83(25); 75(24); 74(64); 71(48); 69(36); 57(83); 55(55); 44(83); 42(42).

$C_{22}H_{44}O_4$ (372.6) Ber. C 70.92 H 11.90
Gef. C 70.88 H 11.88

cc) 130 mg des Rohproduktes der Jones-Oxidation wurde mit 10 mg p-Toluolsulfonsäure in 40 cm^3 Methanol 22h unter Rückfluß umgesetzt. Methanol wurde i.Vak. abdest.,der Rückstand in 40 cm^3 $CHCl_3$ aufgenommen und mit 5 cm^3 gesättigter $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt. Waschen der org. Phase mit 10 cm^3 Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und SC (Petrolether/Essigester=7.5:2.5) lieferte 53 mg (51%) 16.

7. Darstellung von 16 durch selektive Acetylierung von 2-(1-Octadecyloxy)propan-1,3-diol (45)

a) Darstellung von 45 durch Hydrolyse von 44

1.00 g (4.32 mmol) 44 wurden in einem Gemisch von Ethanol(40 cm^3), Wasser (15 cm^3) und konz. HCl (1 cm^3) 70 min. unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde solange Wasser zugesetzt, bis sich ein weißer Niederschlag abschied. Er wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Es resultierten 0.77 g (97%) 45 in Form von faserigen Kristallen.

b) Extraktive Acetylierung von 45

Allg. Vorschrift: 45 wurde in einem Zweiphasensystem bestehend aus Essigsäure/Wasser/H_2SO_4 und Hexan bzw. Petrolether (60-80°) bei 50°C kräftig gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die org. Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Wasser versetzt und mit Essigester mehrfach extrahiert, um restliches Ausgangsprodukt 45 zurückzugewinnen. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4, Einengen i.Vak. und SC (Petrolether/Essigester=8:2) konnten die Produkte 2-(1-Octadecyloxy)propan-1,3-dioldiacetat (53), (R,S)-3-Hydroxy-2-(1-octadecyloxy)propylacetat (52) und 45 erhalten werden. Die gewählten Bedingungen und die Ausbeuten sind in der folgenden Tab. zusammengefaßt.

Einsätze						Ausbeuten			
45 (mmol)	t	AcOH (cm^3)	H_2O (cm^3)	H_2SO_4 (cm^3)	org. Phase	45	52	53	52 a. Umsatz
0.4	7 d	12	3	0.05	Hexan	19%	72%	9%	89%
1.1	4 d	18	4.5	0.1	Petrol-ether	14%	65%	21%	76%
5.3	5 d	150	90	0.5	Hexan	32%	65%	1%	98%

bb) Charakterisierung von 53

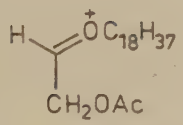
IR ($CHCl_3$): 2920, 2855 (C-H); 1740 cm^{-1} (C=O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 4.10 (d, J=5Hz; $C\underline{H}_2$-1 und $C\underline{H}_2$-3); 3.60 (verdeckt; 2-H); 3.50 (t, J= 6Hz; $C\underline{H}_2$-1'); 2.03 (s; Acetat-Signal); 1.70-0.63 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (%rel.Int.)= 369(1, $[M-59]^+$); 368(1); 355(86, a); 326(12); 295(9); 214(5); 159(27); 131(24); 117(27); 103(94); 101(15); 100(29); 85(28); 83(17); 75(34); 73(13); 71(43); 69(25); 57(70); 55(37); 43(100).

$C_{25}H_{48}O_5$ (428.7) Gef. m/z 369 ($[M-59]^+$,MS).

a:



bbb) Charakterisierung von 52

IR ($CHCl_3$): 3600-3300 (O-H); 2920, 2860 (C-H); 1730 cm^{-1} (C=O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.10 (d, J= 5Hz; $C\underline{H}_2$-1); 3.73-3.26 (m; $C\underline{H}_2$-3, 2-H und $C\underline{H}_2$-1'); 2.56 (br. s; O-H, verschwindet bei D_2O-Zugabe); 2.03 (s; Acetat-Signal); 1.73-0.60 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (%rel.Int.): 386(1, M^+); 355(82, a s.S.161); 326(2, $[M-60]^+$); 296(3); 253(5); 198(3); 135 (11); 122(6); 117(25); 113(7); 111(5); 105(9); 103(100); 99(12); 97(14); 85(44); 71(65); 69 (69); 61(8); 57(97); 55(48); 44(77); 41(33).

$C_{23}H_{46}O_4$	(386.6)	Ber.	C 73.20	H 12.87
		Gef.	C 73.26	H 12.76

c) Oxidation von 52 mit Jones-Reagenz[66]

500 mg (1.3 mmol) 52 wurden in 50 cm^3 Aceton gelöst. Bei 0°C wurden 0.65 cm^3 Jones-Reagenz (2.2 mmol CrO_3) in 5 cm^3 Wasser zugetropft und bei Raumtemp. 3.5h gerührt. Nach weiterer Zugabe von 1 cm^3 Jones-Reagenz

wurde weitere 12h bei Raumtemp. gerührt. Aceton wurde weitgehend i.Vak. abdest., der Rückstand mit 50 cm^3 Wasser versetzt und mit 70 cm^3 $CHCl_3$ extrahiert. Die Extraktion wurde zweimal mit je 10 cm^3 $CHCl_3$ wiederholt, die vereinigten org. Phasen mit zwei Portionen von je 5 cm^3 Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Es resultierten 515 mg Rohprodukt, das laut DC (Essigester) im Vergleich mit 22 ein polareres Hauptprodukt enthielt.

Trennung einer kleinen Probe auf präparativen DC-Platten (Essigester) lieferte (R,S)-3-Acetoxy-2-(1-octadecyloxy)propansäure (31).

IR ($CHCl_3$): 3600-2500 (O-H, Säure); 2920, 2860 (C-H); 1740 cm^{-1} (C=O).

MS: m/z (%rel.Int.)= 355(29, $[M-45]^+$); 340(4); 322 (2); 310(7); 295(9); 281(5); 250(5); 149(36); 132(35); 131(18); 121(9); 111 (12); 103(56); 97(28); 85(38); 83(40); 73(30); 71(58); 69(48); 57(100); 55 (66); 44(95).

$C_{23}H_{44}O_5$ (400.6) Gef. m/z 355 ($[M-45]^+$, MS).

d) 400 mg (1.0 mmol) des 31 enthaltenden Rohproduktes der Jones-Oxidation wurden 1.5h mit 1.5proz. methanolischer HCl unter Rückfluß gerührt. Methanol wurde i.Vak. abdest., der Rückstand mit $CHCl_3$ aufgenommen und mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, die wäßrigen Phasen mit wenig $CHCl_3$ nachextrahiert und die vereinigten org. Phasen nach Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. eingeengt.

SC (Petrolether/Essigester=8:2) lieferte 41 mg (12%) 45 und 325 mg (87%) 16.
Damit lag (bei quantitativer Veresterung) die Ausbeute der Jones-Oxidation bei 87%.

IV. Ausgangsprodukt: D-Mannit

Synthese der (R)-konfigurierten Glycerinsäure-Derivate 65 und 76

1. Darstellung von 1,3(R):4,6(R)-Di-O-benzyliden-D-mannit (57)

Allg. Vorschrift: 1.00 g (5.5 mmol) D-Mannit wurden mit 1.17 g (11.0 mmol) Benzaldehyd und konz. H_2SO_4 in wasserfreiem DMF umgesetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 50 cm^3 eiskalte wäßrige K_2CO_3 (1.5g)-Lösung gegossen. Die wäßrige Phase wurde mit 50 cm^3 $CHCl_3$ extrahiert und zweimal mit je 10 cm^3 $CHCl_3$ nachextrahiert. Nach Waschen der $CHCl_3$-Phase mit Wasser wurde die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.

SC (Petrolether/Essigester=1:1) lieferte 57, 1,2(R):4,6(R)-Di-O-benzyliden-D-mannit (58) und 1,2(S):4,6(R)-Di-O-benzyliden-D-mannit (59).

Die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind in der folgenden Tab. aufgeführt.

H_2SO_4 (cm^3)	DMF (cm^3)	t (d)	Ausbeuten			
			58	59	57	57[a)]
0.2	5.0	3.0	5 %	5 %	34 %	75 %
0.3	8.0	3.5	6 %	6 %	27 %	70 %
0.15	8.0	3.5	23 %		50 %	60 %

a) Ausbeuten bezogen auf Umsatz von D-Mannit.

Eine größere Menge 57 wurde nach dem Verfahren von Baggett[72] dargestellt. Aus 100 g (0.55 mol) D-Mannit (56) konnten durch Ausfällen und Umkristallisieren aus Methanol 58 g (30%) 57 gewonnen werden.

a) Charakterisierung von 58[71]

Schmp.: 162°C (Ether/Petrolether) Lit.[71]: 165°C.

^{1}H-NMR (60 MHz, D_6-Aceton):*) δ= 7.35 (m; Aromaten-H); 5.73 (s; benzyl.-H, Dioxolanring); 5.53 (s; benzyl.-H, Dioxanring); 4.40-3.55 (m; CH_2-1, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H und CH_2-6).

MS: m/z (%rel.Int.)= 358(15, M^+); 357(5, $[M-1]^+$); 209(57); 179(31); 177(6); 149(71); 107(100);

*) Die Nummerierung der Protonen bezieht sich auf die D-Mannit-Nomenklatur.

105(60); 103(63); 91(77); 86(5); 85(12);
79(45); 77(37); 73(21).

$C_{20}H_{22}O_6$ (358.4) Gef. m/z 358 (M , MS).

aa) Charakterisierung von 59

Schmp.: 156°C (Ether/Petrolether) Lit.[71]: 156°C.

^{1}H-NMR (60 MHz, D_6-Aceton): δ= 7.30 (m; Aromaten-H); 5.83 (s; benzyl.-H, Dioxolanring); 5.50 (s; benzyl.-H, Dioxanring); 4.50-3.50 (m; CH_2-1, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H und CH_2-6).

MS: m/z (%rel.Int.): 358(9, M^+); 357(4); 209(34); 179(24); 177(30); 149(72); 123(8); 107 100); 105(69); 103(65); 91(89); 77(32).

$C_{20}H_{22}O_6$ (358.4) Gef. m/z 358 (M^+, MS).

aaa) Charakterisierung von 57

Schmp.: 184-186°C (Ether/Petrolether) Lit.[71]: 193°C.

^{1}H-NMR (60 MHz, D_6-Aceton): δ= 7.30 (m; Aromaten-H); 5.48 (s; benzyl.-H, Dioxanringe); 4.55-3.35 (m; CH_2-1, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H und CH_2-6).

MS: m/z (%rel.Int.)= 358(8,M^+); 357(4); 210(3); 209(18); 207(5); 179(32); 149(13); 107(100); 105(38); 103(30); 91(24); 86(13); 79(34); 77(22); 73(17).

$C_{20}H_{22}O_6$ (358.4) Gef. m/z 358 (M^+, MS).

2. Darstellung von 1,3(R):4,6(R)-Di-O-benzyliden-2,5-di-O-(1-octadecyl)-D-mannit (60)

a) 100 mg (0.28 mmol) 57, 265 mg (0.70 mmol) 1-Iodoctadecan und 103 mg (0.28 mmol) Tetrabutylammoniumiodid wurden in 6 cm^3 Toluol gelöst und mit 6 cm^3 33 proz. NaOH-Lösung versetzt. Es wurde 2.5d bei 60°C kräftig gerührt. Die Toluolphase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit je 10 cm^3 Toluol nachextrahiert und die vereinigten org. Phasen eingeengt.

SC (Petrolether/Essigester=25:1) lieferte 41 mg (25%) 1,3(R):4,6(R)-Di-O-benzyliden-2-O-(1-octadecyl)-D-mannit (61) und 136 mg (57%) 60.

aa) Charakterisierung von 61

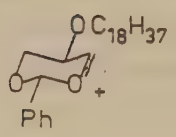
Schmp.: 91°C (Petrolether).

IR ($CHCl_3$): 3600-3200 (O-H); 2910, 2850 (C-H); 1100 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.43-7.10 (m; Aromaten-H); 5.40 (s; benzyl.-H); 4.45-3.35 (m; CH_2-1, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, CH_2-6 und CH_2-1'); 1.70-0.75 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (%rel.Int.): 610(5, M^+); 609(4, $[M-1]^+$); 431(19, a); 325(37); 297(6); 296(8); 250 (14); 207(14); 179(15, b); 149(28); 107(67); 105(68); 91(38); 57(100).

$C_{38}H_{58}O_6$ (610.9) Gef. m/z 610 (M^+, MS).

a: 

b:

b) 2.00 g (5.59 mmol) 57 und 4.50 g (12.0 mmol) 1-Iodoctadecan wurden in 120 cm^3 DMF gelöst und bei 0°C mit 0.54 g (22.5 mmol) Natriumhydrid versetzt.

Nach Ende der Wasserstoffentwicklung wurde auf Raumtemp. erwärmt und 3d gerührt. Die Reaktionslösung wurde in 500 cm^3 Wasser gegeben und fünfmal mit je 70 cm^3 Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 70 cm^3 gesättigter KCl-Lösung gewaschen, über

Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.

SC des Rückstandes an 300 g Kieselgel (Petrolether/Essigester=20:1) ergab 3.14 g (65%) 60.

c) 100 mg (0.28 mmol) 57 und 380 mg (1.11mmol) 1-Bromoctadecan wurden in 5 cm^3 DMF gelöst und bei 0°C mit 50 mg (2.0 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend wurde 20h bei Raumtemp. gerührt. Es wurde 1 cm^3 Methanol zugegeben, um restliches Natriumhydrid zu zerstören. Das Reaktionsgemisch wurde in 30 cm^3 Wasser gegeben und die wäßrige Lösung sechsmal mit je 15 cm^3 CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 10 cm^3 gesättigter KCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingeengt.

SC lieferte 196 mg (81%) 60.

Schmp.: 45°C (n-Hexan).

IR ($CHCl_3$): 2910, 2850 (C-H); 1100 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (90 MHz), $CDCl_3$): δ = 7.59-7.27 (m; Aromaten-H); 5.47 (s; benzyl.-H); 4.41 (dd, $J_{(3,4)-(2,5)}$= 9Hz, J_{3-4}= 3Hz; 3-H und 4-H); 4.06-3.38 (m; CH_2-1, 2-H, 5-H, CH_2-6 und CH_2-1'); 1.66-0.77 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (%rel.Int.)= 862(29, M^+); 861(15); 758(2); 757(3); 622(15); 621(6); 460(32); 459(88); 432(33); 431(100); 352(38); 325(27); 324(6); 323(13); 297(35); 296(27); 295(18); 280(10); 258(18); 250(24).

$C_{56}H_{94}O_6$ (863.3) Ber. C 77.90 H 10.98
Gef. C 77.73 H 10.87

3. Darstellung von 2,5-Di-O-(1-octadecyl)-D-mannit (62) aus 60

a) 340 mg (0.4 mmol) 60 wurden in einem Gemisch von 7 cm^3 Ethanol, 2 cm^3 Wasser und 0.3 cm^3 konz. HCl 14h bei 100°C unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurde solange gesättigte $NaHCO_3$-Lösung tropfenweise zugesetzt, bis keine CO_2-Entwicklung mehr auftrat. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert, mit 20 cm^3 Ethanol/Wasser (7:2) gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wurde i.Vak. vom Ethanol befreit und die wäßrige Lösung mit $CHCl_3$ extrahiert.

Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen wurde der Rückstand zusammen mit den Kristallen an 30 g Kieselgel ($CHCl_3$/Methanol=20:1) getrennt. Es resultierten 82 mg (23%) 60 und 202 mg (75%) 62.

b) 2.23 g (2.59 mmol) 60 wurden in 50 cm^3 Ethanol, 15 cm^3 Wasser und 2 cm^3 konz. HCl 65h bei 100°C am Rückfluß hydrolysiert. Die nach der Aufarbeitung erhaltenen Kristalle wurden nach Waschen mit Ethanol noch dreimal mit je 10 cm^3 Petrolether gewaschen und i.Vak. bei 70°C getrocknet. Es resultierten 1.80 g (100%) 62.

Schmp.: 95°C (Ether/$CHCl_3$).

IR ($CHCl_3$): 3580-3200 (O-H); 2910, 2850 (C-H); 1090, 1040 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 4.00-3.23 (m; CH_2-1, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, CH_2-6 und CH_2-1'); 1.70-0.73 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (%rel.Int.)= 637(1,$[M-49]^+$); 424(1); 397(1); 297(24); 296(6); 253(23); 133(18);

99(20); 97(18); 91(15); 85(43); 83(27); 82 (27); 74(14); 73(45); 71(65); 69(29); 57(100); 55(33); 43(62).

$C_{42}H_{86}O_6$	(637.1)	Ber.	C 73.41	H 12.62
		Gef.	C 73.55	H 12.62

4. Darstellung von (R)-3-Hydroxy-2-(1-octadecyloxy)-propansäuremethylester (65) aus 62

a) Oxidative Spaltung von 62 mit $NaIO_4$

1.50 g (2.19 mmol) 62 wurden in 45 cm^3 THF gelöst und bei Raumtemp. mit 500 mg (2.34 mmol) $NaIO_4$ in 20 cm^3 Wasser tropfenweise während 30 min. versetzt. Das ausgefallene Salz wurde nach 2h abfiltriert, THF i.Vak. abdest. und die wäßrige Lösung mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden über

Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Es resultierten 1.80 g Rohprodukt, das bei DC-Untersuchung (Petrolether/Essigester=7:3) ein Hauptprodukt, unpolarer als $\underline{\underline{62}}$, auswies.

b) Das aus der Spaltung erhaltene Rohprodukt (1.80 g, 4.4 mmol) wurde sofort in THF/Wasser (60 cm^3 : 6 cm^3) mit 5.0 g (40.6 mmol) Silber(II)-oxid[83] bei Raumtemp. 20h oxidiert. Dann wurde Wasser (20 cm^3) zugesetzt, THF i.Vak. weitgehend abdest., die wäßrige Lösung dreimal mit je 30 cm^3 Petrolether ausgeschüttelt und die org. Phase jeweils abdekantiert. Die Petroletherphase enthielt 280 mg Nebenprodukte.

Die wäßrige Lösung wurde mit 5 cm^3 konz. HCl versetzt, vom gebildeten Silberchloridniederschlag abfiltriert und fünfmal mit je 30 cm^3 Essigester extrahiert. Die Essigesterphasen wurden vereinigt und nach Trocknen über Na_2SO_4 eingeengt.

Es resultierten 2.0 g Rohprodukt, das sofort mit 50 cm^3 1.5 proz. methanolischer HCl verestert wurde.

Nach 14h bei Raumtemp. wurde Methanol i.Vak. abgezogen, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Na_2SO_4 wurde die org. Phase

eingeengt. Es wurden 1.03 g Rohprodukt erhalten (ca. 40% konnten nicht wiedergewonnen werden).

SC (Petrolether/Essigester=8:2) lieferte 0.58 g (36%) 65.

Schmp.: 48°C (Petrolether).

IR ($CHCl_3$): 3600.3300 (O-H); 2920, 2850 (C-H); 1740 cm^{-1} (C=O).

CD (CH_3CN): λ ($\Delta\varepsilon$) = 239 (+0.07), 208 nm (-0.54).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.70 (s; $-COOCH_3$); 4.03-3.26 (m; CH_2-3, 2-H und CH_2-1'); 1.83-0.70 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (%rel.Int.)= 354(2, $[M-18]^+$); 342(28); 313(3); 295(2); 253(11); 121(23); 113(7); 104(100); 99(11); 97(16); 90(17); 85(36); 83(26); 75(87); 71(51); 69(36); 57(90); 55(60); 43(88); 41(52).

$C_{22}H_{44}O_4$	(372.6)	Ber.	C 70.92	H 11.90
		Gef.	C 71.08	H 11.80

c) Ermittlung der optischen Reinheit von 65 unter Verwendung von "opti-shift"-Reagenz 67

Je 40 mg (0.108 mmol) 16 und 65 wurden mit 58 mg (0.0644 mmol) Tris-[3-(trifluormethylhydroxymethylen)-d-camphorato]europium(III) (67) in 0.5 cm^3 $CDCl_3$ ^1H-NMR-spektroskopisch (90 MHz) vermessen.

Das racemische Produkt 16 zeigte für die Methylesterprotonen zwei Signale (Singuletts) bei δ = 4.58 und 4.49, deren Integration ein Verhältnis von 1:1 ergab.

65 zeigte für die Methylesterprotonen ein Singulett bei 4.58. Im Rahmen der Meßfehlergrenze sollte die optisch Reinheit (e.e.) bei 95 % liegen.

5. Darstellung von 1,3(R):4,6(R)-Di-O-benzyliden-2,5-di-O-(2,3-dihydrophytyl)-D-mannit (72)

a) Katalytische Hydrierung von (7R,11R)-3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol (68)

25 g (0.084 mol) 68 wurden in 300 cm^3 Ethanol gelöst, mit 2.5 g Raney-Nickel versetzt und insgesamt 10.5h bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und Ethanol i.Vak. abdest..

Es resultierten 24 g (96%) Rohprodukt, wobei der Hydrierungsgrad durch ^{1}H-NMR-Untersuchung zu 95% bestimmt werden konnte. Somit lag die Ausbeute an 2,3-Dihydrophytol (69)bei 92%. Eine separat gereinigte Probe von 69 diente zur spektroskopischen Charakterisierung.

IR ($CHCl_3$): 3600-3250 (O-H); 2880 cm^{-1} (C-H).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 3.65 (t, J= 6Hz; $C\underline{H}_2$-1); 1.80-1.00 (m; C$\underline{H}$- und $C\underline{H}_2$-Signale der Alkylkette); 1.00-0.73 (m; $C\underline{H}_3$-Signale).

MS: m/z (%rel.Int.)= 281(1,$[M-17]^+$); 252(2); 210(2); 196(6); 183(3); 182(4); 154(2); 141 (5); 140(17); 139(4); 127(11); 126(37); 125 (42); 124(6); 123(3); 113(13); 112(20); 111 (39); 110(3); 109(3); 99(15); 98(13); 97(61); 96(19); 95(9); 86(3); 85(53); 84(29); 83(78); 82(14); 81(18); 72(7); 71(100); 70(83); 69 (96); 68(14); 67(11); 58(9); 57(98); 56(83); 55(95); 53(6); 45(4); 44(7); 43(97); 41(85).

$C_{20}H_{42}O$ (298.6) Gef. m/z 281 ($[M-17]^+$,MS)

b) Darstellung von 2,3-Dihydrophytylbromid[142] (70)

2.00 g (6.71 mmol) 69 und 2.44 g (7.38 mmol) Tetrabrommethan wurden in 30 cm^3 Acetonitril gelöst und mit 2.13 g (7.38 mmol) Triphenylphosphin in 10 cm^3 Acetonitril versetzt. Nach 1h Rühren bei Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch mehrmals mit n-Pentan extrahiert.

Nach Einengen der Pentanphase fiel Triphenylphosphinoxid aus und wurde abfiltriert. Das entstandene Bromoform wurde i.Vak. abdest. und der Rückstand an 200 g Kieselgel (Petrolether) getrennt. Nach einmaliger Nachtrennung einer 70 enthaltenden Mischfraktion (Petrolether) konnten 2.14 g (93%) 70 erhalten werden.

IR (CCl_4): 2910 cm^{-1} (C-H).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 3.40 (t, J= 7Hz; CH_2-1); 2.00-1.00 (m; CH- und CH_2-Signale der Alkylkette); 1.00-0.76 (m; CH_3-Signale).

MS: m/z (%rel.Int.)= 363(1),361(1, M^+); 207(4); 205(4); 183(12); 127(10);125(12); 113(29); 112 (22); 111(7); 99(16); 97(20); 85(44); 83(27); 71(89); 69(52); 57(100); 56(32); 55(60); 43 (85); 41(52).

$C_{20}H_{41}Br$ (361.5) Gef. m/z 363,361 (M^+, MS).

c) Darstellung von 72 aus 57 und 70

1.00 g (2.6 mmol) 57 in 5 cm^3 DMF wurden zu einer Suspension von 0.27 g (11.1 mmol) Natriumhydrid in 15 cm^3 DMF bei Raumtemp. zugetropft. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wurden 2.10 g (5.81 mmol) 70 in 5 cm^3 DMF zugegeben und 5.5h bei Raumtemp. gerührt.

Die Reaktionslösung wurde dann mit 300 cm^3 Wasser versetzt und sechsmal mit je 100 cm^3 Ether extrahiert. Nach Waschen mit Wasser wurden die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingeengt.

SC (Petrolether/Essigester=25:1) lieferte 0.82 g (50%) 1-Phyten (71) und 1.29 g (50%) 72.

Unter Verwendung von 57, 70 und Natriumhydrid im Verhältnis 1: 2.66: 3 wurden 70 % 72 isoliert.

cc) Charakterisierung von 71

IR ($CHCl_3$): 2910, 2860 (C-H); 915 cm^{-1} ($CHR=CH_2$, "out of plane").

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.61 (m; 2-H); 4.95 (m; 1-H_{cis}); 4.70 (m; 1-H_{trans}); 2.30-1.00 (m; C<u>H</u>- und C<u>H</u>$_2$- Signale der Alkylkette); 1.00-0.70 (m; C<u>H</u>$_3$-Signale).

<u>MS</u>: m/z (%rel.Int.)= 280(2, M^+); 196(3); 140(10); 139 (2); 126(22); 125(19); 111(23); 97(27); 85(25); 84(17); 83(34); 71(60); 70(62); 69(60); 57(100); 56(66); 55(68); 43(70).

$C_{20}H_{40}$ (280.5) Gef. m/z 280 (M^+, MS).

ccc) Charakterisierung von 72

IR ($CHCl_3$): 2910 (C-H); 1100 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.53-7.13 (m; Aromaten-H); 5.35 (s; benzyl.-H); 4.36 (dd, unscharf, $J_{(3,4)-(2,5)}$= 7.5Hz; 3-H und 4-H); 4.03-3.33 (m; C<u>H</u>$_2$-1, 2-H, 5-H, C<u>H</u>$_2$-6 und C<u>H</u>$_2'$-1'); 1.86-1.00 (m; C<u>H</u>- und C<u>H</u>$_2$-Signale der Alkylkette); 1.00-0.70 (m; C<u>H</u>$_3$-Signale).

MS: m/z (%rel.Int.)= 918(8, M^{+}); 917(4); 678(3); 487(16); 459(23); 380(12); 353(28); 325(23); 278(29); 127(28); 126(14); 125(28); 124 (39); 123(32); 113(37); 111(41); 105(45); 99(100); 97(60); 91(41); 85(72); 83(66); 81(55); 71(79); 70(42); 69(86); 57(76); 56(37); 55(62).

$C_{60}H_{102}O_6$	(919.4)	Ber.	C 78.38	H 11.18
		Gef.	C 78.28	H 11.10

6. Darstellung von 2,5-Di-O-(2,3-dihydrophytyl)-D-mannit (73) durch Hydrolyse von 72

14.00 g (15.3 mmol) 72 wurden in einem Gemisch von 200 cm^3 Ethanol, 60 cm^3 Wasser und 8 cm^3 konz. HCl 18h unter Rückfluß hydrolysiert. Die Lösung wurde mit 100 cm^3 gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt, fünfmal mit 100 cm^3 und dreimal mit 20 cm^3 CH_2Cl_2 extrahiert und die org. Phasen nach Trocknen über Na_2SO_4 eingeengt.

SC des Rückstandes an 500 g Kieselgel (Petrolether/Essigester=6:4) ergab 8.01 g (71%) 73 und 4.62 g einer unpolareren Mischfraktion. Nachhydrolyse der Mischfraktion und SC an 280 g Kieselgel (Petrolether/Essigester=6:4) lieferte weitere 2.91 g (26%) 73 ; Gesamtausbeute 97 %.

IR ($CHCl_3$): 3600-3200 (O-H); 2910 (C-H); 1090 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 3.95-3.30 (Multiplettkomplex; CH_2-1, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, CH_2-6 und CH_2-1'); 2.83 (br. s; O-H); 1.73-1.00 (m; CH- und CH_2-Signale der Alkylkette); 1.00-0.70 (m; CH_3-Signale).

MS: m/z (%rel.Int.)= 742(1, M^+); 693(2); 657(1); 633(1); 473(1); 353(27); 325(10); 281(5); 278(7); 211(5); 197(7); 183(8); 169(9); 165 (12); 155(13); 141(13); 127(18); 125(11); 124(11); 123(21); 113(20); 111(16); 99(45); 97(21); 85(52); 83(25); 81(15); 71(78); 69 (34); 57(100); 55(26); 43(40).

$C_{46}H_{94}O_6$ (743.2) Ber. C 74.33 H 12.75
Gef. C 74.22 H 12.71

7. Darstellung von (R)-3-Hydroxy-2-(2,3-dihydrophytyloxy)propansäuremethylester (76) aus 73

a) Oxidative Spaltung von 73 mit $NaIO_4$

2.00 g (2.7 mmol) 73 wurden in 50 cm^3 THF gelöst und bei 50°C mit 2.30 g (10.8 mmol) $NaIO_4$ in 35 cm^3 Wasser versetzt. Nach 45 min. wurde THF i.Vak. abdest., der Rückstand in 100 cm^3 CH_2Cl_2 aufgenommen und mit 5 cm^3 gesättigter $NaHCO_3$-Lösung unter Zugabe von 50 cm^3 Wasser ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 20 cm^3 CH_2Cl_2 nachextrahiert, die vereingten org. Phasen nach Waschen mit Wasser über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Es resultierten 2.20 g Rohprodukt.

b) Das Rohprodukt (2.20 g) wurde in 60 cm^3 THF und 6 cm^3 Wasser gelöst, mit 2.80 g (22.7 mmol) Silber(II)-oxid versetzt und 40h bei Raumtemp. gerührt. Anschliessend wurden 5 cm^3 konz. H_2SO_4 in 100 cm^3 Wasser zugesetzt, die Reaktionslösung mit 100 cm^3 Ether überschichtet und solange gerührt, bis sich ein hellbrauner Niederschlag abgesetzt hatte. Die org. Phase wurde abdekantiert, die wäßrige Phase viermal mit je 30 cm^3 Ether nachextrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden so oft mit kleinen Portionen Wasser gewaschen, bis die

Etherphase klar war. Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen i.Vak. lieferte 2.40 g Rohprodukt, das sofort mit methanolischer Salzsäure verestert wurde.

c) Das Rohprodukt (2.40 g) der Silber(II)-oxid-Oxidation wurde 4h bei 80°C mit 50 cm^3 1.5 proz. methanolischer HCl umgesetzt. Methanol wurde i.Vak. abdest., der Rückstand in 100 cm^3 CH_2Cl_2 aufgenommen, mit $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und nach Trocknen über Na_2SO_4 eingeengt.

SC des Rückstandes (2.51 g) (Petrolether/Essigester=8.1:1.9) lieferte 0.046 g (2%) Dimethyl-2-(2,3-dihydrophytyloxy)malonat (74), 0.163 g (10%) 69, 0.171 g (9%) 73 und eine Hauptfraktion von 1.594 g.

SC dieser Hauptfraktion (Petrolether/Aceton=12:1) lieferte 0.273 g (12%) (R)-1,1-Dimethoxy-2-(2,3-dihydrophytyloxy)-3-propanol (75) und 1.244 g (53%) 76.

Somit lag die Ausbeute bei der oxidativen Spaltung mit $NaIO_4$ bei 72 %. Die Silber(II)-oxid-Oxidation verlief mit 80 % Ausbeute.

cc) Charakterisierung von 74

IR ($CHCl_3$): 2910 (C-H); 1740 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.40 (s; 2-H); 3.63 (s; $-COOCH_3$); 3.63-3.40 (CH_2-1', verdeckt); 2.00-1.00 (m; CH- und CH_2-Signale der Alkylkette); 1.00-0.73 (m; CH_3-Signale).

MS: m/z (%rel.Int.)= 428(4, M^+); 370(1); 169(2);149 (28); 148(17); 140(5); 139(2); 132(100); 125 (12); 113(3); 111(14); 100(11); 99(11); 97(20); 85(34); 83(26); 75(12); 71(64); 69(46); 57(80); 56(23); 55(49); 43(59).

$C_{25}H_{48}O_5$ (428.7) Gef. m/z 428 (M^+, MS).

ccc) Charakterisierung von 75

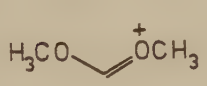
IR ($CHCl_3$): 3600-3250 (O-H); 2910 cm^{-1} (C-H).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.30 (d, J= 6Hz; 1-H); 3.83-3.23 (m; 2-H, CH_2-3 und CH_2-1'); 3.43 (s; $-OCH_3$); 3.40 (s; $-OCH_3$);

1.70-1.00 (m; CH- und CH_2-Signale der Alkylkette); 1.00-0.70 (m; CH_3-Signale).

MS: m/z (%rel.Int.)= 354(2,$[M-62]^{+\cdot}$); 278(2); 123 (11); 99(16); 97(15); 85(24); 83(22); 76(29); 75(70, a); 74(48); 71(53); 69(40); 57(100); 56(26).

a:



$C_{25}H_{52}O_4$ (416.7) Gef. m/z 354 ($[M-62]^{+\cdot}$, MS).

cccc) Charakterisierung von 76

IR ($CHCl_3$): 3600-3250 (O-H); 1740 cm^{-1} (C=O).

CD (CH_3CN): λ ($\Delta\varepsilon$)= 239 (+0.08), 211 nm (-0.54).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.03-3.30 (m; CH_2-3, 2-H und CH_2-1'); 3.73 (s; $-COOCH_3$); 1.70-1.00 (m; CH- und CH_2-Signale der Alkylkette); 1.00-0.70 (m; CH_3-Signale).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 171.4 (s; C-1); 79.8,79.7 (d; C-2); 69.9, 69.8 (t; C-1'); 63.6 (t; C-3); 52.2 (q; -COO<u>C</u>H_3); 39.5(d); 37.5(t); 37.4(t); 36.8(t); 32.9,(q); 29.94(d); 29.87(d); 28.0(d); 24.9(t); 24.6(t); 24.4(t); 22.8(t); 22.75(t); 19.9(q, 15-<u>C</u>H_3); 19.7(q, <u>C</u>H_3-16).

MS: m/z (%rel.Int.)= 370(4,$[M-30]^+$); 341(1); 270(1); 197(1); 196(1); 183(1); 169(2); 167(1); 155(2); 153(2); 141(5); 140(4); 139(3); 127(7); 126 (3); 125(14); 121(16); 111(16); 104(56)*); 99(14); 97(22); 75(91); 71(68); 69(42); 57 (100); 55(47); 43(64).

$C_{24}H_{38}O_4$	(400.6)	Ber.	C 71.95	H 12.08
		Gef.	C 72.06	H 12.00

*) Struktur s. im allg. Teil S.56 .

V. Experimente zur Darstellung von Phosphortriestern

1. Darstellung von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranose (82) aus Methyl-α-D-glucopyranosid (81)

Die Darstellung von 82 erfolgte nach der Vorschrift von Glaudemans et al.[143]. Dazu wurde 81 mit KOH und Benzylchlorid in Dioxan umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt zur Spaltung der Methylglycosid-Bindung mit H_2SO_4/Essigsäure hydrolysiert. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol/Methanol=1:1 wurde 82 (34%) in Form von weißen, nadelförmigen Kristallen erhalten.

Schmp.: 150°C Lit.[143]: 151°C

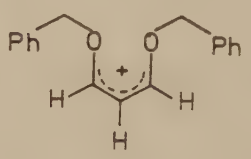
IR ($CHCl_3$): 3600-3200 (O-H); 3100-3000 (C-H, arom.); 1070 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.25 (m, $W_{1/2}$= 4Hz; Aromaten-H); 7.13 (m, $W_{1/2}$= 4Hz; Aromaten-H); 4.90-4.45 (Multiplettkomplex; benzyl.-H); 5.18 (d,unscharf; 1-H);

4.20-3.30 (Multiplettkomplex; 2-H, 3-H, 4-H, 5-H und CH_2-6); 3.13 (d,unscharf; O-H).

MS: m/z (%rel.Int.)= 449(5, $[M-C_7H_7]^+$); 431(5, 449-H_2O); 253(68, a); 239(10); 197(8); 187 (11); 181(69); 163(14); 133(7); 127(11); 108 (17); 107(29); 92(100); 91(100).

a:



$C_{30}H_{28}O_6$ (540.8) Gef. m/z 449 ($[M-91]^+$, MS).

2. Darstellung von Methylphosphordichloridit (78)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift von Martin und Dizzolato[144] durch Reaktion von Phosphortrichlorid und Methanol. Durch fraktionierte Destillation bei 91 mbar wurde 78 bei 38-40°C erhalten.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.83 (d, J= 10 Hz, P-O-CH_3).

3. Darstellung von Methyl-di-(1-octadecyl)phosphat (80)

81 mg (0.61 mmol) 78 und 0.325 cm^3 (2.46 mmol) 2,4,6-Trimethylpyridin wurden unter Argon in 1cm^3 wasserfreiem THF gelöst und bei -25°C mit 320 mg (1.2o mmol) 1-Octadecanol in 2 cm^3 THF versetzt. Nach 1h wurden bei 0°C solange 155 mg (0.61 mmol) Iod in THF/Wasser/2,4,6-Trimethylpyridin= 2:1:0.165 (3.165 cm^3) zugetropft, bis sich die Reaktionslösung nicht mehr entfärbte. THF wurde i.Vak. abdest.; der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 1 cm^3 gesättigter $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt und die org. Phase nach Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. zur Trockne eingeengt.

SC (Petrolether/Essigester=8.2:1.8) ergab 33 mg (6%) Trioctadecylphosphit (79), 25 mg (9%) 1-Octadecanol und 130 mg (34%) 80.

Durch DC ($CHCl_3$/Methanol=8:2) konnten zwei weitere Produkte nachgewiesen werden (R_F-Werte: 0.28 und 0.43), bei denen es sich um Phosphor- bzw. Phosphorigsäurediester handeln mußte.

a) Charakterisierung von 79

IR ($CHCl_3$): 2920, 2850 (C-H); 1010 cm^{-1} (P-O-C).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.03(dd, J_{1-2}= 7Hz, $^3J_{1-^{31}P}$= 7Hz; $C\underline{H}_2$-1); 2.00-0.73 (Multiplettkomplex, Alkylprotonen).

MS: m/z (%rel.Int.)= 838(5, M^+); 539(16); 500(100); 376(5); 375(3); 287(5); 235(3); 125(29); 85 (11); 83(13); 71(18); 68(22); 57(40); 55(24); 43(46).

$C_{58}H_{119}O_3P$ (839.5) Gef. m/z 838 (M^+, MS).

b) Charakterisierung von 80

IR ($CHCl_3$): 2910, 2840 (C-H); 1260 (P=O); 1030 cm^{-1} (P-O-C).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.03 (dd, J_{1-2}= 7Hz, $^3J_{1-^{31}P}$= 7Hz; $C\underline{H}_2$-1); 3.73 (d, $^3J_{C\underline{H}_3-^{31}P}$= 11Hz; P-O-$C\underline{H}_3$); 2.10-0.73 (m; Alkylprotonen).

MS: m/z (%rel.Int.)= 616(1, M^+); 500(3); 365(9); 127 (61); 113(100); 97(5); 83(5); 71(7); 69(7);

57(19); 55(14); 43(22).

$C_{37}H_{77}O_4$ (617.0) Gef. m/z 616 (M^+, MS).

4. Phosphorilierungsversuche mit 82 und 78 unter Verwendung von Ethanol bzw. 1-Octadecanol als zweite Alkoholkomponente

Allg. Durchführung:

Zu 298 mg (2.46 mmol) 2,4,6-Trimethylpyridin in 0.75 cm^3 THF wurden unter Argon 81 mg (0.61 mmol) 78 zugespritzt. Dann wurden 0.558 mmol Alkoholkomponente I in 1 cm^3 THF zugetropft. Nach Reaktionszeit 1 (t_1) wurden 0.45 mmol Alkoholkomponente II in 1 cm^3 THF zugetropft. Nach Reaktionszeit 2 (t_2) wurde auf 0°C erwärmt und 155 mg (0.61 mmol) Iod in einem Gemisch von THF/Wasser/2,4,6-Trimethylpyridin (2:1:0.163) solange zugetropft, bis sich die Lösung nicht mehr entfärbte. THF wurde i.Vak. abdest., der Rückstand mit 40 $cm^3 CHCl_3$ versetzt und mit 2 cm^3 verdünnte $NaHSO_3$-

Lösung ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde anschliessend nach Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch DC untersucht.

Es konnte in keinem Fall Ethyl-methyl-[1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)-α-D-glucopyranosyl]phosphat (83) bzw. Methyl-(1-octadecyl)-[1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)-α-D-glucopyranosyl]phosphat (84) nachgewiesen bzw. isoliert werden. Die folgende Tab. gibt die Reaktionsbedingungen und die nachgewiesenen Produkte (DC: Petrolether/Essigester=7:3) wieder.

Alkohol I	Alkohol II	t_1(h)	t_2(h)	T(°C)	Octadecanol	82	80	79	83/84
82	EtOH	0.75	1.0	-78	-	+	-	-	-
82	Octadecanol	0.5	0.5	-25	Spuren	+	+	-	-
82	Octadecanol	4.0 12.0	0.5	0 R.T.	+	+	+	-	-
Octadecanol	82	0.5	1.0 1.0	-25 0	+	+	+	+	-

VI. Darstellung von 93 über 89 und 92 nach der Phosphorsäurediester-Methode

1. Synthese von 1-Octadecyl-1-[(2,3,4,6-tetraacetyl)-α-D-glucopyranosyl]phosphat (88)

250 mg (0.58 mmol) 87*), 144 mg (0.53 mmol) 1-Octadecanol und 356 mg (1.17 mmol) 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäurechlorid (TPSCl), die 3d im Exikator über Phosphorpentoxid i.Vak. getrocknet waren, wurden unter Argon bei Raumtemp. in 5 cm^3 wasserfreiem Pyridin gelöst und 24h gerührt. Dann folgte die Zugabe von 2 cm^3 Wasser in 2 cm^3 Pyridin unter Eiskühlung, und es wurde nochmals 12h bei Raumtemp. gerührt.

Pyridin wurde i.Vak. abdest., der Rückstand mehrmals mit je 3 cm^3 Toluol versetzt und restliches Pyridin azeotrop abdest..

SC des Rückstandes an 40 g Kieselgel (CH_2Cl_2/Aceton/Methanol=5:5:1) ergab 167 mg (46%) 88, als weißes amorphes Pulver nach Gefriertrocknung.

---

*) Darstellung nach Lit.[108], Reinigung durch SC ($CHCl_3$/Methanol/Wasser = 32:18:1).

IR ($CHCl_3$): 3600-2800 (O-H, Phosphat); 2920, 2850 (C-H); 1740 (C=O); 1250-1200 (P=O); 1040 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (250 MHz, D_5-Pyridin):

δ = 6.42 (br. Signal; 1-H); 6.05 (dd, J_{3-4} = 10Hz, J_{3-2} = 10Hz; 3-H); 5.61 (dd, J_{4-5} = 10Hz, J_{4-3} = 10Hz; 4-H); 5.40 (m, J_{2-3} = 10Hz; 2-H); 5.22 (m, $W_{1/2}$ = 12.5Hz; CH_2-6); 4.71-4.53 (m; CH_2-1'); 4.23 (m; 5-H); 2.12, 2.11, 2.10, 2.07 (4s; Acetat-Signale); 1.75-1.00 (m; CH_2-Signale der Alkylkette); 0.90 (t, J= 7Hz; CH_3-18).

2. Darstellung von (R)-3-[1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl)-α-D-glucopyranosyl]phosphoryloxy-2-(2,3-dihydrophytyloxy)propansäuremethylester (89)

321 mg (0.75 mmol) 87 und 303 mg (1.0o mmol) TPSCl wurden 4d i.Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. 190 mg (0.48 mmol) 76 wurden durch mehrmales Eindampfen einer Pyridinlösung und anschließend ebenfalls 4d über Phosphorpentoxid getrocknet.

Die Substanzen wurden unter Argon mit 4 cm^3 wasserfreiem Pyridin versetzt und 21h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde 1 cm^3 Wasser in 1 cm^3 Pyridin bei 0°C zugespritzt und weitere 4h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 cm^3 Wasser versetzt und lyophilisiert.

SC des Rückstandes (CH_2Cl_2/Aceton/Methanol= 6:5:1) und Nachtrennung einer 89 und 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäure (TPS) enthaltenden Mischfraktion lieferte 248 mg (65%) 89 nach Gefriertrocknung.

Anmerkung zur chromatographischen Reinigung:

Bei Verwendung von CH_2Cl_2/Aceton/Methanol= 6:5:1 als Laufmittelsystem durfte ein Verhältnis von 1:150 von Rohprodukt zu Kieselgel nicht überschritten werden, da sonst in steigendem Maße Mischfraktionen von TPS

und 89 erhalten wurden. Wichtig war weiterhin, daß das zu trennende Rohprodukt kein Pyridin mehr enthielt.

Bei Verwendung von $CHCl_3$/Methanol= 13:1 als Laufmittel konnten Verhältnisse bis 1:50 verwendet werden, ohne daß Mischfraktionen von TPS und 89 erhalten wurden.

Allerdings zersetzte sich 89 unter Abspaltung der Acetatgruppen auf Kieselgel.

SC einer unpolaren Mischfraktion ergab neben 76 auch 2-(2,3-Dihydrophytyloxy)-3-(2,4,6-triisopropylbenzolsulfonyloxy)propansäuremethylester (90).

a) Charakterisierung von 89

IR ($CHCl_3$): 2920 (C-H); 1745 (C=O) 1250-1200 cm^{-1} (P=O).

^{1}H-NMR (250 MHz, CD_3OD): δ= 5.68 (dd, $J_{1'-2'}$= 3.75Hz, $^3J_{1'-31_P}$= 7.5Hz; 1'-H);
5.48 (dd, $J_{3'-2'}$= 10 Hz, $J_{3'-4'}$= 10Hz; 3'-H);
5.10 (dd, $J_{4'-3'}$= 10Hz, $J_{4'-5'}$= 10Hz; 4'-H);
ca. 5.0 (2'-H, verdeckt durch CD_3OD-Signal);
4.38-4.25 (m; CH_2-6'); 4.22-4.08 (m; CH_2-3 und 2-H); 3.75 (s; -COOCH_3); 3.71-3.43 (m;

5-H und $C\underline{H}_2$-1''); 2.08, 2.07, 2.01, 1.99 (4s; Acetatsignale); 1.72-1.00 (m; CH- und $C\underline{H}_2$-Signale der Alkylkette); 0.90-0.85 (m; $C\underline{H}_3$-Signale).

^{13}C-NMR (CD_3OH): δ= 172.3-171.0 (5 $\underline{C}$=O-Signale); 93.4 (d, $^2J_{1'-31P}$= ca. 6Hz; C-1'); 79.8 (d, $^3J_{2-31P}$= 9.5Hz; C-2); 71.7 (d, $^3J_{2'-31P}$= 7.6Hz; C-2'); 71.2, 70.5 (C-3' und C-5'); 69.6 (C-4'); 69.4 (C-1''); 67.0 (d,unscharf, $^2J_{3-31P}$= ca.5Hz; C-3); 62.7 (C-6'); 52.4 ($\underline{C}H_3$, Methylester); 40.4, 38.4, 37.8, 33.8, 30.8, 30.7, 29.0, 25.7, 25.3, 22.9, 20.6, 20.5, 20.1 ($\underline{C}H_3$-Signale der Acetylgruppen und Kohlenstoffatome der Alkylkette).

b) Charakterisierung von 90

IR ($CHCl_3$): 2920 (C-H); 1750 (C=O); 1600, 1465 cm^{-1} (C=C, arom.).

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): δ= 7.05 (s; Aromaten-H); 4.33-3.80 (m; C<u>H</u>$_2$-3, 2-H und -C<u>H</u>$(CH_3)_2$ ortho); 3.70-3.30 (m; C<u>H</u>$_2$-1'); 3.66 (s; -COOC<u>H</u>$_3$); 2.90 (m, J= 7Hz; -C<u>H</u>$(CH_3)_2$ para); 1.80-1.00 (m; C<u>H</u>- und C<u>H</u>$_2$-Signale der Alkylkette); 1.00-0.70 (m; C<u>H</u>$_3$-Signale).

MS: m/z (%rel.Int.)= 666(6, M^+); 383(3); 278(3); 277(5); 267(16); 266(31); 251(15); 218(16); 203(4); 202(13); 187(9); 149(15); 125(11); 113(9); 111(14); 99(11); 97(20); 87(38); 85 (32); 83(30); 71(63); 69(45); 57(100); 55(50); 43(83).

$C_{39}H_{70}O_6S$ (667.1) Gef. m/z 666 (M^+,MS).

3. Darstellung von (R)-3-(1-α-D-Glucopyranosyl) phosphoryloxy-2-(2,3-dihydrophytyloxy)propansäuremethylester (91) aus 89

166 mg (0.21 mmol) 89 und 174 mg (1.26 mmol) K_2CO_3 wurden nach Trocknen (16h i.Vak. über Phosphorpentoxid) unter Argon mit 5 cm^3 wasserfreiem Methanol versetzt und 45 min. bei Raumtemp. gerührt. Danach zeigte die DC ($CHCl_3$/Methanol/Wasser= 70:30:3) nur ein Produkt an. Methanol wurde i.Vak. vorsichtig abgezogen, der Rückstand in 2 cm^3 Wasser gelöst und über eine HP 20 Adsorberharzsäule (15x100 mm) durch Elution mit Wasser vom Salz befreit. Das Produkt wurde mit Methanol eluiert, und es resultierten nach Abdest. des Methanols, Aufnahme in 10 cm^3 Wasser und Gefriertrocknung 101 mg (71%) 91.

^{1}H-NMR (250 MHz, CD_3OD): δ= 5.48 (dd, $J_{1'-2'}$= 3Hz, $^3J_{1'-^{31}P}$= 7Hz; 1'-H); 4.21-4.10 (m; CH_2-3 und 2-H); 3.80-3.30 (Multiplettkomplex; Protonen des Glucoserestes (teilweise vom CD_3OD-Signal verdeckt) und CH_2-1''); 3.75 (s; $-COOCH_3$); 1.70-1.00 (m; CH- und CH_2-Signale der Alkylkette); 0.90-0.85 (m; CH_3-Signale).

^{13}C-NMR (CD_3OH): Das Spektrum zeigte nur die Signale für die Kohlenstoffatome C-2'' bis C-20'' des Alkylrestes.

δ= 39.4; 37.5(t); 37.3(t); 36.7(t); 32.8(q); 29.9(d); 28.0(d); 24.8(t); 24.5(t); 22.7; 22.6; 19.7(q).

4. Darstellung von (R)-3-(1-α-D-Glucopyranosyl)-phosphoryloxy-2-(2,3-dihydrophytyloxy)propansäure (92) aus 89

200 mg (0.25 mmol) 89 wurden in 4 cm^3 THF gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 70 mg (1.36 mmol) LiOH in 6 cm^3 Wasser versetzt. Nach 15 min. wurde auf Raumtemp. erwärmt und weitere 15 min. gerührt. Danach zeigte die DC ($CHCl_3$/Methanol/Wasser=16:9:2) ein Hauptprodukt an. THF wurde i.Vak. abdest. und der wäßrige Rückstand lyophilisiert.

SC an 9 g Kieselgel ($CHCl_3$/Methanol/Wasser=32:18:3) und Gefriertrocknung ergab 131 mg (82%). Zur Charakterisierung wurde eine kleine Probe 92 an einer "reverse-phase" Lobar RP8-Säule (58g) (Methanol/Wasser= 8:2) nachgereinigt.

a) Nachweis von Glucose in 92

3.5 mg 92 wurden mit 2 cm^3 1.5 proz. methanolischer HCl 20h bei 70°C gerührt. Methanol wurde im Argonstrom abgeblasen, der Rückstand dreimal mit je 2 cm^3 Methanol und 2 cm^3 Pyridin versetzt und im Argonstrom jeweils wieder eingeengt. Dann wurde 2h über Phosphorpentoxid i.Vak. getrocknet. Anschließend wurde das Rohprodukt mit 1 cm^3 Pyridin/N.O.-Bis(trimethylsilyl)-acetamid/Trimethylchlorsilan(5:5:3) 1h bei 50°C silyliert.

Durch vergleichende GC mit einer Probe von - nach dem gleichen Verfahren behandelter - D-Glucose konnte diese im Hydrolysat von 92 nachgewiesen werden. (GC-Bedingungen s.Seite 208).

b) Charakterisierung von 92

IR (Film, Paraffinöl): 3600-3000 (O-H); 1620 (C=O, Carboxylat-Ion); 1235 cm^{-1} (P=O).

^{1}H-NMR (250 MHz, CD_3OD): δ= 5.52 (dd, $J_{1'-2'}$=2.5Hz, $^3J_{1'-^{31}P}$=5.5Hz; 1'-H); 4.23-4.10 (m; 2-H); 4.07 (m, wahrscheinliche Zuordnung: dd, J_{3-2}= 5.5Hz, $^3J_{3-^{31}F}$= 11Hz; CH_2-3); 3.93 (dd, $J_{5'-4'}$=8Hz, $J_{5'-6'}$=3.5Hz;

5'-H); 3.90-3.82 und 3.69-3.62 (m; CH_2-6'); 3.70 (dd, $J_{3'-4'}$=9.5Hz, $J_{3'-2'}$=9.5Hz; 3'-H); 3.50-3.30 (m, verdeckt durch CD_3OD; 2'-H, 4'-H und CH_2-1''); 1.73-1.00 (m; CH- und CH_2-Signale der Alkylkette); 1.00-0.83 (m; CH_3-Signale.

^{13}C-NMR (CD_3OH): δ = 177.9 (-COOH, sehr schwach); 96.1 (C-1'); 81.9 (C-2); 73.8 (C-3' und C-5'); 72.7 (C-2'); 70.7 (C-4'); 69.7 (C-1''); 67.6 (C-3); 61.8 (C-6'); 40.2, 38.4, 38.2, 38.0, 37.1, 33.5, 30.9, 30.7, 28.7, 25.5, 25.3, 25.2, 25.0, 23.2, 20.4, 20.2, 19.9 (Kohlenstoffatome der Alkylkette).

$C_{29}H_{57}O_{13}P\,Li_2$ (658.6) Ber. C 52.88 H 8.72 P 4.70
Gef. C 52.78 H 8.45 P 4.40

Die Summenformel entspricht dem Dilithiumsalz mit 1 Mol Wasser.

5. Darstellung von (R)-3-(1-α-D-Glucopyranosylurono)-phosphoryloxy-2-(2,3-dihydrophytyloxy)propansäure (Trinatriumsalz) (93) aus 92

80 mg (0.13 mmol) 92, 21 mg (0.26 mmol) $NaHCO_3$ und 199 mg (1.02 mmol) Adams-Katalysator[145,146] (8-facher Überschuß) wurden in 6 cm^3 Wasser bei 60°C an einer Hydrierapparatur unter Sauerstoffatmosphäre (Normaldruck) kräftig gerührt. Durch DC ($CHCl_3$/Methanol/Wasser=16:9:2) konnte nach 105 min. neben 92 (R_F=0.33) und bereits gebildetem 93 (R_F=0.20) ein weiteres Produkt (R_F=0.28) nachgewiesen werden, das aus 93 entstand, wie sich bei längerer Reaktionszeit zeigte.

Nach 3h lagen 92 und das Nebenprodukt ungefähr im Verhältnis 1:1 vor und die Reaktion wurde abgebrochen. Der Katalysator wurde abzentrifugiert, die vereinigten wäßrigen Phasen wurden lyophilisiert.

SC des Rückstandes an einer Lobar RP8-Säule (9g) (Methanol/Wasser=6:4) lieferte 23 mg einer Mischfraktion von 92 und dem Nebenprodukt und 48 mg (52%) 93 als amorphes Pulver (Gefriertrocknung).

Bei Verwendung von 4-fachem Überschuß Katalysator konnten nach 285 min. 41 % 93 isoliert werden.

a) GC-Untersuchung auf Glucuronsäure

3.0 mg 93 wurden mit 2 cm^3 1.5 proz. methanolischer HCl 20h bei 70°C gerührt, Methanol wurde im Argon-

strom abgeblasen und der Rückstand dreimal mit je 2 cm^3 Methanol und Pyridin versetzt und jeweils wieder eingeengt. Nach Trocknen über Phosphorpentoxid i.Vak. (3h) wurde das Hydrolysat mit 1 cm^3 Pyridin/N.O.-Bis-(trimethylsilyl)acetamid/Trimethylchlorsilan (5:5:3) 1h bei 50°C silyliert. Durch vergleichende GC mit einer Probe von - nach dem gleichen Verfahren behandelter - D-Glucuronsäure konnte diese im Hydrolysat von 92 nachgewiesen werden.

Glucose wurde nicht mehr gefunden.

GC-Bedingungen: OV 17, 5 m Glaskapillare, 0.29 mm innerer Durchmesser.
Temp.: Säule 3 min. 80°C, dann 80-210°C 5°C/min., FID 280°C, Einspritzblock 230°C.
Vordruck: 0.9-0.6 bar Wasserstoff.

b) Charakterisierung von 92

IR (Film, Paraffinöl): 3600-3000 (O-H); 1615 (C=O, Carboxylat-Ion); 1240 cm^{-1} (P=O).

^{1}H-NMR (250 MHz, CD_3OD)*): δ= 5.60 (dd, $J_{1'-2'}$=3.5Hz, $^3J_{1'-^{31}P}$=6.5Hz; 1'-H); 4.30-4.15 (m; 2-H); 4.14 (dd, J_{3-2}=6.3Hz, $^3J_{3-^{31}P}$=11.5 Hz; CH_2-3); ca. 4.14 (teilweise verdeckt; 5'-H); 3.75-3.45 (Multiplettkomplex; 2'-H, 3'-H, 4'-H und CH_2-1''); 1.74-1.00 (m; CH- und CH_2-Signale der Alkylkette); 0.99-0.82 (m; CH_3-Signale).

^{13}C-NMR (D_2O): δ= 176.6 (C=O, Uronsäure); 95.1 (C-1'); 80.8 (C-2); 72.8 (C-5', lag in CD_3OH/H_2O als Lösungsmittel nicht vor; dafür trat bei 75.0 ein schwaches Signal auf); 72.7, 71.9, 71.1 (C-3', C-2' und C-4'); 69.3 (C-1''); 66.9 (C-3); 39.5, 37.7, 36.9, 36.7, 36.6, 36.4, 36.1, 32.9, 30.1, 28.0, 25.0, 24.7, 24.3, 24.1, 22.8, 19.9 (Kohlenstoffatome der Alkylkette).

*) Zur Aufnahme dieses Spektrums wurde 93 mit Dowex 50 (H^+-Form) in die Säureform 9 überführt.

$C_{29}H_{60}O_{17}Na_3P$ (780.8) Ber. C 44.61 H 7.74 P 3.97
Gef. C 44.76 H 7.72 P 4.08

Die Summenformel repräsentiert das Trinatriumsalz mit vier Mol Wasser.

VII. Synthese von Derivaten der Verbindungen 40, 41 und 57

1. Darstellung von cis- und trans-2-Phenyl-5-(p-tolylsulfonyloxy)-1,3-dioxan (100 und 101) aus 41 und 40

300 mg (1.66 mmol) 41 bzw. 40, 470 mg (2.49 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid und 20 mg (0.166 mmol) 4-Dimethylaminopyridin wurden in 8 cm^3 CH_2Cl_2 gelöst, mit 0.4 cm^3 (2.5 mmol) Triethylamin versetzt und 18h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 15 cm^3 gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt, die org. Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. eingeengt.

SC der vereinigten Rückstände (Petrolether/Essigester=7.5:2.5) lieferte 405 mg (73%) 100 und 530 mg (95%) 101.

a) Charakterisierung von 100

Schmp.: 116°C (Cyclohexan/Ether).

IR ($CHCl_3$): 1370 (SO_2, ν_{as}); 1180 cm^{-1} (SO_2, ν_{sy}).

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): δ= 7.66 (d, J= 8Hz; ortho-H des Tolylrestes); 7.30-7.10 (m; meta-H des Tolylrestes und phenyl.-H); 5.33 (s; benzyl.-H); 4.40 (m; 5-H); 4.10 (m; $C\underline{H}_2$-4 und $C\underline{H}_2$-6); 2.36 (s;-$C_6H_4C\underline{H}_3$).

MS: m/z(%rel.Int.)= 334(8, M^+); 333(6); 201(59); 200(9); 184(45); 172(24); 167(10); 143(100); 142(23); 141(11); 128(17); 115(19); 105(10); 103(7); 91(34); 77(17).

$C_{17}H_{18}O_5S$ (334.4) Gef. m/z 334 (M^+, MS).

b) Charakterisierung von 101

Schmp.: 93°C (Petrolether).

IR ($CHCl_3$): 1600, 1450 (C=C, arom.); 1370 (SO_2, ν_{as}); 1180 cm^{-1} (SO_2, ν_{sy}).

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): δ= 7.70 (d, J= 8Hz; ortho-H des Tolylrestes); 7.23 (d; verdeckt; meta-H des Tolylrestes); 7.20 (m; $W_{1/2}$= 3Hz; phenyl.-H); 5.20 (s; benzyl-H);

4.60-4.00 (m; 5-H, 4-H_e und 6-H_e); 3.56 (dd, $J_{(4,6)a-5}$= 10 Hz, J_{gem}= 10Hz; 4-H_a und 6-H_a); 2.40 (s; $-C_6H_4C\underline{H}_3$).

MS: m/z (%rel.Int.)= 334(23, M^+); 333(14); 105(57); 91(100); 77(12); 65(18).

$C_{17}H_{18}O_5S$ (334.4) Gef. m/z 334 (M^+, MS).

2. Versuche zur Darstellung von 2-Phenyl-5-iod-1,3-dioxan (102) aus 100 und 101

Allg. Vorschrift: 100 bzw. 101 wurde in wasserfreiem Aceton gelöst und nach Zugabe von NaI in einem kleinen Glasautoklaven bei 100°C umgesetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert, Aceton i.Vak. abdest. und der Rückstand in Petrolether/Essigester=8:2 aufgenommen und an 10 g Kieselgel (Petrolether/Essigester= 8:2) chromatographiert. Die eingesetzten Mengen, Bedingungen und Ausbeuten gibt die folgende Tabelle wieder.

Nr.	100 mg,mmol	101 mg,mmol	NaI mg,mmol	Aceton (cm^3)	t (h)	Ausbeuten 100	101	102
1	104.1 (0.31)	-	108.0 (0.72)	2,5	22.5	13.8%	7.7%	5.5%
2	47.5 (0.14)	-	53.6 (0.36)	1.0	4.5	65.7%	-	10.2%
3	106.9 (0.32)	-	142.5 (0.95)	2.0	6.0	74.5%	-	13.1%
4	-	104.5 (0.31)	109.7 (0.73)	2.0	6.0	5.5%	4.7%	9.9%
5	-	122.1 (0.37)	142.2 (0.95)	2.0	6.0	7.3%	-	12.6%

In einem weiteren Ansatz von 200 mg (0.6 mmol) 100 und 150 mg (0.9 mmol) NaI in 5 cm^3 Aceton konnten nach 2h durch SC (Petrolether/Essigester=8:2) 13.2% 100, 7.2% 101 und 8.6% 102 isoliert werden.

Die aus den Ansätzen 1-5 erhaltene Verbindung 102 wurde im ^{1}H-NMR-(250 MHz)-Spektrometer vermessen, um herauszufinden, ob es sich um die cis-oder trans-Verbindung bzw. um ein Gemisch handelt.

^{1}H-NMR (250 Mhz, $CDCl_3$): δ= 7.42-7.27 (m; Aromaten-H); 5.51 (s; 2-H); 4.35 (m, $W_{1/2}$= 21 Hz; 5-H, 4-H_e und 6-H_e); 4.00 (m, $W_{1/2}$=26Hz versuchsweise Zuordnung: dd, $J_{(4,6)a-5}$= 11Hz, J_{gem}= 11Hz; 4-H_a und 6-H_a).

MS: m/z (%rel.Int.)= 290(56,$M^{+\cdot}$); 289(75); 213(8); 154(34); 133(7); 105(96); 99(28); 77(52); 41(100).

$C_{10}H_{11}O_2I$ (290.1) Gef. m/z 290 (M^+, MS).

3. Darstellung von 1,3(R):4,6(R)-Di-O-benzyliden-2,5-di-O-(p-tolylsulfonyl)-D-mannit 105

1.00 g (2.8 mmol) 57, 1.10 g (5.7 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid und 30 mg (0.23 mmol) 4-Dimethylaminopyridin wurden in 20 cm^3 CH_2Cl_2 gelöst und nach Zusatz von 0.934 cm^3 (5.70 mmol) Triethylamin 40h bei Raumtemp. gerührt. Nach 6h und nach 20h erfolgte weitere Zugabe von je 200 mg (1.05 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid.

Die CH_2Cl_2-Phase wurde mit 25 cm^3 gesättigter $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt, die wäßrige Phase mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. eingeengt.

SC des Rückstandes (Petrolether/Essigester=8:2) lieferte 1.24 g (67%) 105.

Schmp.: 98°C (Ethanol), 97°C (Petrolether), 96°C (Ether) Lit.[72]: 117-120°C*).

IR ($CHCl_3$): 3020 (C-H, arom.); 1600 (C=C, arom.); 1375 (SO_2, ν_{as}); 1180 cm^{-1} (SO_2, ν_{sy}).

*) Dieser Schmp. ließ sich nicht reproduzieren.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.64 (d, J= 8Hz; ortho-H des Tolylrestes); 7.03 (d, J= 8Hz; meta-H des Tolylrestes); 7.23 (m, $W_{1/2}$= 2 Hz; phenyl.-H); 4.93 (s; benzyl.-H); 4.80-3.60 (Multiplettkomplex; $C\underline{H}_2$-1, $C\underline{H}_2$-6, 2-H, 3-H, 4-H und 5-H); 2.20 (s; $C_6H_4C\underline{H}_3$).

MS: m/z (%rel.Int.)= 666(100, $M^{\ddagger}$); 391(14); 389(29); 356(14); 326(14); 325(29); 297(14); 253(14); 250(14); 133(14); 121(14); 119(43); 117(57); 113(14); 111(14); 105(14); 88(95); 73(98); im unteren Massenbereich tauchen noch bei m/z 70, 61, 44 und 42 Peaks mit höherer Intensität auf.

$C_{34}H_{34}O_{10}S_2$ (666.8) Gef. m/z 666 ($M^{\ddagger}$, MS).

4. Darstellung von 1,3(R):4,6(R)-Di-O-benzyliden-2,5-di-O-trifluormethylsulfonyl-D-mannit (106)

1.00 g (2.8 mmol) 57 und 0.9 cm^3 (9.5 mmol) Pyridin wurden in 30 cm^3 wasserfreiem CH_2Cl_2 gelöst und auf -15°C abgekühlt. Durch ein Septum wurden unter Argon 1.42 cm^3 (8.4 mmol) Trifluormethylsulfonsäureanhydrid zugespritzt, und der Ansatz wurde 2h gerührt. Nach 90 min. wurden nochmals 0.2 cm^3 Trifluormethylsulfonsäureanhydrid zugespritzt.

Die Reaktionslösung wurde auf 30 cm^3 5 proz. $NaHCO_3$-Lösung gegossen und nach Abtrennen der org. Phase wurde diese nochmals mit 20 cm^3 $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mehrfach mit CH_2Cl_2 nachextrahiert und die vereinigten org. Phasen nach Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. eingeengt.

SC (Petrolether/Essigester=9:1) lieferte 655 mg (38%) 106.

IR ($CHCl_3$): 2860 (C-H); 1412 cm^{-1} (SO_2, ν_{as}).

^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.30 (m, $W_{1/2}$= 3Hz; phenyl.-H); 5.52 (s; benzyl.-H); 5.29 (m; 2-H und 5-H); 4.58 (dd, $J_{(1,6)e-2,5}$= 5.4Hz, $J_{(1,6)e-(1,6)a}$= 10.8 Hz; 1-H_e und 6-H_e); 4.17 (dd, $J_{3,4-2,5}$= 10.3 Hz, $J_{3,4}$= 1.3Hz; 3-H u. 4-H);

3.93 (dd, $J_{(1,6)a-(1,6)e}$= 10.6 Hz, $J_{(1,6)a-2,5}$= 10.6 Hz; 1-H_a und 6-H_a).

MS: m/z (%rel.Int.)= 622(5, M^+); 621(18); 620(10); 367(38); 311(13); 106 (50); 105(100); 91 (19); 84(10); 77(36).

$C_{22}H_{20}O_{10}F_6$ (622.5) Gef. m/z 622 (M^+, MS).

5. Darstellung von (2R, 4aR, 5aR, 10S, 11S)-4a,5a-Dihydroxy-2,8-diphenylfuro-[3,2d:4,5d']-bis-1,3-dioxan (108)

Zu einer Suspension von 224 mg (1.68 mmol) N-Chlorsuccinimid in 8 cm^3 wasserfreiem Toluol wurde bei 0°C unter Argon 0.168 cm^3 (2.30 mmol) Dimethylsulfid zugespritzt und der Ansatz 1h gerührt.

Bei -25°C wurden dann 200 mg (0.56 mmol 57 zugegeben und 2h gerührt. Es erfolgte die Zugabe von 168 mg (1.68 mmol) Triethylamin in 2 cm^3 Toluol, und das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemp. erwärmt.

Nach 10 min. trat Gelbfärbung auf. Es wurden 30 cm^3 Essigester zugesetzt und die Lösung in 60 cm^3 gesättigte $NaHCO_3$-Lösung gegeben. Die org. Phase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase mit Essigester nachextrahiert und die vereinigten org. Phasen i.Vak. eingedampft.

SC des Rückstandes (Petrolether/Essigester=7:3) lieferte 91 mg (46%) 57, 12 mg (6%) (3S,4R,5R)-1,3,4,5,6-Pentahydroxy-1,3(R):4,6(R)-di-O-benzyliden-2-hexanon (107) und 91 mg (46%) 108.

a) Charakterisierung von 107

Schmp.: 161-163°C (Petrolether/Ether).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.53-7.10 (m; Aromaten-H); 5.77 (s; benzyl.-H, (1,3)); 5.33 (s; benzyl.-H, (4,6)); 5.13 (s; 3-H); 4.76 (m; 4-H); 4.35 (br.s; CH_2-1); 4.35-4.05 (m; CH_2-6 und 5-H).

MS: m/z (%rel.Int.)= 356(4,M^+); 355(3); 207(7); 179(100); 177(17); 149(7); 120(9); 119(11); 107(59); 106(10); 105(48); 92(7; 91(18).

$C_{20}H_{20}O_6$ (356.4) Gef. m/z 356 (M^+, MS).

b) Charakterisierung von 108

Schmp.: 114-116°C (Petrolether/CH_2Cl_2).

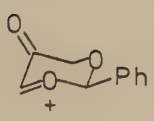
IR ($CHCl_3$): 3500 (O-H); 1100 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.50-7.25 (m; Aromaten-H); 5.70 (s; 2-H und 8-H); 4.38 (d, $J_{(4,6)e-(4,6)a}$ = 12.3 Hz; 4-H_e und 6-H_e); 4.10-3.80 (m; O-H); 3.96 (d, $J_{(4,6)a-(4,6)e}$ = 12.3 Hz; 4-H_a und 6-H_a); 4.43 (s; 10-H und 11-H).

MS: m/z (%rel.Int.)= 372(1,M^+); 371(2); 355(2); 354(2,$[M-H_2O]^+$); 207(34); 177(86, a); 165 (100); 149(14); 120(28); 119(22); 107(66); 105(54); 70(90).

$C_{20}H_{20}O_7$	(372.4)	Ber.	C 64.51	H 5.41
		Gef.	C 64.42	H 5.54

a:



6. Versuch zur Olefinierung von 108

a) Darstellung von Dimethylphosphoniumethylacetat (109)

Nach der Vorschrift von Wolinsky und Erickson[136] konnte 109 durch Umsetzung von Trimethylphosphit und Bromessigsäureethylester in 65 % Ausbeute nach fraktionierter Destillation i.Vak. dargestellt werden.

$Kp_{(2.7\ mbar)} = 120^{\circ}C$

b) Horner-Emmons-Reaktion von 108 mit 109

448 mg (2.29 mmol) 109 in 5 cm^3 DME wurden zu einer Suspension von 110 mg (ca.2.30 mmol) Natriumhydrid (ca. 50 proz. in Ölsuspension) in 35 cm^3 DME unter Argon bei 0°C zugetropft. Nachdem die Wasserstoffentwicklung beendet war, wurden 270 mg (0.73 mmol) 108 in 10 cm^3 DME zugetropft und 30 min. bei 0°C und 90 min. bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i.Vak. abdest., der Rückstand in Essigester aufgenommen und viermal mit je 50 cm^3 Wasser gewaschen. Nach Trocknen der org. Phase über Na_2SO_4 und Einengen i.Vak. lieferte SC des Rückstandes (Petrolether/Essigester=7:3)

130 mg (95%) Zimtsäureethylester (anhand der Spektren eindeutig identifiziert) und 17 mg (5%) (2R,4aR,5aR, 8R,10S,11S)-4a-Ethoxycarbonylmethyl-5a-hydroxy-2,8-diphenylfuro-[3,2d:4,5d']-bis-1,3-dioxan (11Q).

IR ($CHCl_3$): 3600-3300 (O-H); 1720 cm^{-1} (C=O).

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.55-7.32 (m; Aromaten-H); 5.65 (s; 8-H); 5.53 (s; 2-H); 4.91 (br.s;11-H); 4.45 (br.s; 10-H); 4.42-4.00 (Multiplettkomplex; CH_2-4 und CH_2-6); 4.15 (q, J= 7Hz; $-COOCH_2CH_3$); 3.20 (d, J=16.5 Hz; $-CH_2COOEt$); 2.80 (d, J= 16.5Hz; $-CH_2COOEt$); 1.25 (t, J= 7Hz; $-COOCH_2CH_3$).

MS: m/z (%rel.Int.)= 442(11,M^+); 441(4); 411(6); 397 (12); 336(14); 282(13); 235(10); 230(32); 207 (10); 200(8); 199(5); 194(4); 190(6); 184(5); 177(9); 176(26); 172(18); 171(21); 162(22); 155(10); 154(16); 149(9); 148(10); 147(10); 143(5); 141(7); 131(89); 130(21); 126(23); 125 (9); 120(14); 113(9); 107(45); 106(42); 105 (100); 97(21); 91(20); 88(25); 86(27); 84(44); 77(60); 61(37); 45(56).

$C_{24}H_{26}O_8$ (442.5) Ber. C 65.15 H 5.92
Gef. C 65.23 H 5.92

E. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BuLi	Butyllithium
d	Dublett
3d	z.B. 3 Tage (days)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
dd	doppeltes Dublett
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatographie
h	Stunden
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
J	Kopplungskonstante
m	Multiplett
min.	Minuten
NBS	N-Bromsuccinimid
q	Quartett
R.T.	Raumtemperatur
s	Singulett
SC	Säulenchromatographie
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TPS	2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäure
TPSCl	2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäurechlorid
$W_{1/2}$	Halbwertsbreite

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. G. Huber in F.E. Hahn (Herausgeb.), Antibiotics Bd.V/1, Springer, Berlin 1979, S.135
2. W. Sambeth, G. Nesemann, F. Bauer und G. Dost, Ausscheidungs- und Rückstandsuntersuchungen mit Flavomycin, Flavomycin-Symposium Rottach-Egern 1969, 133
3. K.H. Wallhäuser, G. Nesemann, P. Präve und A. Steigler, Antimicrob. Agents Chemother. 1965, 743
4. G. Huber, Liebigs Ann. Chem. 707, 170 (1967)
5. R. Tschesche, F.X. Brock und J. Duphorn, Liebigs Ann. Chem. 720, 58 (1968)
6. R. Tschesche, D. Lenoir und H.L. Weidenmüller, Tetrahedron Lett. 1969, 141
7. N. Langenfeld und P. Welzel, Tetrahedron Lett. 1978, 1833
8. G. Huber, J. Antibiotics (Japan) 25, 226 (1972)
9. P. Michalke, Dissertation Universität Bonn 1973
10. P. Welzel, F.-J. Witteler und L. Hermsdorf, Tetrahedron 37, 113 (1981)
11. P. Welzel, F.-J. Witteler, L. Hermsdorf, R. Tschesche, H. Buhlke, P. Michalke, J. Simons, H.-W. Fehlhaber, J. Blumbach und G. Huber, Tetrahedron 37, 105 (1981)
12. P. Welzel, G. Knupp, F.-J. Witteler, Th. Schubert, H. Duddeck, D. Müller und G. Höfle, Tetrahedron 37, 97 (1981)
13. F.-J. Witteler, P. Welzel, H. Duddeck, G. Höfle, W. Riemer und H. Budzikiewicz, Tetrahedron Lett. 1979, 3493 und F.-J. Witteler, Dissertation Universität Bochum 1979

14. P. Welzel, F.-J. Witteler und D. Müller, Tetrahedron Lett. 1976, 1665

15. P. Welzel, F.-J. Witteler, D. Müller und W. Riemer, Angew. Chem. 93 130 (1981)

16. J.M. Ghuysen in P.G. Sammes (Herausgeb.), Topics in Antibiotic Chemistry Vol 5, 11 (1980)

17. P.E. Linnett und J.L. Strominger, Antimicrob. Agents Chemother. 4, 231 (1973)

18. Y. van Heijenoort, M. Derrien und J. van Heijenoort, FEBS Lett. 89, 141 (1978)

19. H. Suzuki, Y. van Heijenoort, T. Tamura, J. Mizoguchi, Y. Hirota und J. van Heijenoort, FEBS Lett. 110, 245 (1980)

20. E.J.J. Lugtenberg, A. van Schijndel-van Dam und T.H.M. van Bellegem, J. Bacteriol. 108, 20 (1971)

21. G. Huber, persönliche Mitteilung

22. Farbwerke Hoechst AG, Neth. Appl. 6611906 (6.3. 1967), C.A. 67, 84867g (1967)

23. E.J. Corey, R.D. Cramer III und W.J. Howe, J.Am. Chem.Soc. 94, 440 (1972), vgl. auch Science 166, 178 (1969)

24. D. Seebach und H.O. Kalinowski, Nachr. Chem. u. Techn. 24,415 (1976)

25. Th. Schubert, Diplomarbeit Bochum 1978

26. K.K. Ogilvie, S.L. Beaucage, A.L. Schifman, N.Y. Theriault und K.L. Sadana, Can. J. Chem. 56, 2768 (1978)

27. I.D. Blackburne, D.M. Fredericks und R.D. Guthrie, Aust. J. Chem. 29, 381 (1976)

28. S.K. Chandhary und O. Hernandez, Tetrahedron Lett. 1979, 99

29. Q. Branca und A. Fischli, Helv. Chim. Acta 60, 925 (1977)

30. K.K. Ogilvie und D.J. Iwacha, Tetrahedron Lett. 1973, 317

31. H.H. Brandstetter und E. Zbiral, Helv. Chim. Acta 61, 1832 (1978)

32. C.A. Brown und D. Barton, Synthesis 1974, 434
vgl. auch B.A. Steochnoff und N.L. Benoiton, Tetrahedron Lett. 1973, 21

33. R. Kuhn, H. Trischmann und I. Löw, Angew. Chem. 67, 32 (1955)
vgl. auch B. Helfrich und W. Klein, Liebigs Ann. Chem. 450, 219 (1926)

34. H.O. Kalinowski, D. Seebach und G. Grass, Angew. Chem. 87, 812 (1975)

34a. Erst kürzlich wurden von Seebach et al. die detaillierten experimentellen Daten veröffentlicht, die für die O-Alkylierung mit 1-Octadecylbromid nicht mit denen unter Lit. 34 angegebenen übereinstimmen: H.O. Kalinowski, G. Grass und D. Seebach, Chem. Ber. 1981, 477

35. W.A. Bonner, J. Am. Chem. Soc. 73, 3126 (1951),

36. H.M. Peters, D.M. Feigl und H.S. Mosher, J. Org. Chem. 33, 4245 (1968)

37. S. Wolfe, S.K. Hasan und J.R. Campbell, Chem. Commun. 1970, 1420

38. J.A. Caputo und R. Fuchs, Tetrahedron Lett. 1967, 4729

39. D.M. Piatale, G. Herbst, J. Wicha und E. Caspi, J. Org. Chem. 34, 116 (1969)

40. F. Dobinson und P.S. Bailey, Tetrahedron Lett. 13, 14 (1960)

41. H. Klein und A. Steinmetz, Tetrahedron Lett. 1975, 4249

42. S. Imajo, H. Kuritani, K. Skingu und M. Nakagawa, J. Org. Chem. 44, 3587 (1979)

43. I.F. Harrison und S. Harrison, Chem. Ind. 1966, 2168

44. L.M. Berkowitz und P.N. Rylander, J. Am. Chem. Soc. 80, 6682 (1958)

45. S.C. Gupta und F.A. Kummerow, J. Org. Chem. 24, 409 (1959)

46. W.J. Baumann und H.K. Mangold, J. Org. Chem. 31, 498 (1966)

47. Übersichtsartikel: H.K. Mangold, Angew. Chem. 91, 550 (1979)

48. Übersichtsartikel: E.V. Dehmlow, Angew. Chem. 89, 521 (1977)

49. N. Baggett, J.S. Brimacombe, A.B. Foster, M. Stacey und D.H. Whiffen, J. Chem. Soc. 1960, 2574 und dort zit. Lit. 1-7

50. E.L. Eliel, Pure Appl. Chem. 25, 509 (1971) und Angew. Chem. 84, 779 (1972)

51. K. Pihlaja und P. Äyras, Acta. Chem. Scand. 24, 531 (1970) ; R.U. Lemieux, Pure Appl. Chem. 25, 527 (1971)

52. H.R. Bugs und E.L. Eliel, Tetrahedron Lett. 1970, 2779

53. M.A. Boudeville und H. des Abbayes, Tetrahedron Lett. 1975, 2727

54. H.H. Freedmann und R.A. Dubois, Tetrahedron Lett. 1975, 3251

55. B.J. Hutchinson, R.A.Y. Jones, A.R. Katrizky, K.A.F. Record und P.J. Brignell, J. Chem. Soc. B, 1970, 1224

56. S. Hanessian und N.R. Plessas, J. Org. Chem. 34, 1035, 1045, 1053 (1969)

57. St. Jacobsen und Ch. Pedersen, Acta Chem. Scand., B 28, 866, 1024 (1974)

58. H. Meerwein, K. Bodenbenner, P. Borner, F. Kunert und K. Wunderlich, Liebigs Ann. Chem. 632, 38 (1960); vgl. auch H. Meerwein, V. Hederich, H. Morschel und K. Wunderlich, ibid. 635, 1 (1960)

59. D.H.R. Barton, P.D. Magnus, G. Smith, G. Streckert und D. Zurr, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1972, 542

60. J.C. Jochims und Y. Kobayashi, Tetrahedron Lett. 1974, 575

61. P.P. Fu und R.G. Harvey, Tetrahedron Lett. 1974, 3217

62. D.P. Bauer und R.S. Marcomber, J. Org. Chem. 40, 1990 (1975)

63. P. Deslongchamps, P. Atlani, D. Frehél, A. Malaval und C. Moreau, Can. J. Chem. 52, 3651 (1974)

64. P. Deslongchamps, C. Moreau, D. Frehél und R. Chênevert, Can. J. Chem. 53, 1204 (1975)

65. J.F. King und A.D. Allbutt, Can. J. Chem. 48, 1754 (1970)

66. A. Bowers, T.G. Halsall, E.R.H. Jones und A.J. Lenin, J. Chem. Soc. 1953, 2548 ; vgl. auch E.J. Eisenbraun, Org. Syn. 45, 28 (1965)

67. E. Baer, J.M. Grosheintz und H.O.L. Fischer, J. Am. Chem. Soc. 61, 2607 (1939)

68. J.H. Babler und M.J. Coghlan, Tetrahedron Lett. 1979, 1971

69. S. Takano, K. Tanigawa und K. Ogasawara, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1976, 189

70. Übersichtsartikel: N. Baggett, J.M. Duxburg, A.B. Foster und J.M. Webber, Carbohydr. Res. 1966, 216

71. D.J. Brecknell, R.M. Carman und J.J. Kibby, Aust. J. Chem. 29, 1749 (1976)

72. N. Baggett und P. Stribblehill, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1977, 1123

73. R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 1979, 712

74. R.M. Carman und J.J. Kibby, Aust. J. Chem. 29, 1761 (1976)

75. C. Morpain und M. Tisserand, J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 1979, 1379

76. E.F. Garner, I.J. Goldstein, R. Montgomery und F. Smith, J. Am. Chem. Soc. 80, 1206 (1958)

77. S.C. Thomason und D.G. Kubler, J. Chem. Educ. 45, 546 (1968)

78. E.J. Corey, N.W. Gilman und B.E. Ganem, J. Am. Chem. Soc. 90, 5616 (1968)

79. S.H. Wilen, A. Collet und J.Jacques, Tetrahedron 33, 2725 (1977)

80. J.W.K. Burrell, R.F. Garwood, L.M. Jackmann, E. Oskay und B.C.L. Weedon, J. Chem. Soc. C 1966, 2144,2147

81. E. Jellum, L. Eldjarn und K. Try, Acta Chem. Scand. 20, 2535 (1966)

82. E.H. Axelrod, G.M.Milne und E.E. van Tamelen, J. Am. Chem. Soc. 92, 2139 (1970)

83. F. Jirsa, Z. Anorg. Allg. Chem. 225, 302 (1935)

84. P. Deslongchamps und C. Moreau, Can. J. Chem. 49, 2465 (1972)

85. P. Soucy, Tse-Lok Ho und P. Deslongchamps, Can. J. Chem. 50, 2047 (1972)

86. K. Heyns und H. Paulsen, Angew. Chem. 69, 600 (1957)

87. A. Nishahara und I. Kubota, J. Org. Chem. 33, 2525 (1968)

88. T. Ogawa, K. Katano und M. Matsui, Carbohydr. Res. 70, 37 (1979)

89. M.E. Jung und T.J. Shaw, J. Am. Chem. Soc. 102, 6304 (1980) und dort zit. Lit.

90. H. Kössel und H. Seliger in Zechmeister (Herausgeb.), Fortschritte in der Chemie organischer Naturstoffe, Bd.32 , 297 (1975)

91. L.A. Slotin, Synthesis 1977, 737

92. C.B. Reese, Tetrahedron 34, 3143 (1978)

93. M. Ikehara, E. Ohtsuka und A.F. Markham, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 36, 135 (1979)

94. R.L. Letsinger und W.B. Lundsford, J. Am. Chem. Soc. 98, 3655 (1976)

95. vgl. Lit. 26

96. D.J.H. Smith, K.K. Ogilvie und M.F. Gillen, Tetrahedron Lett. 1980, 861

97. G.W. Daub und E.E. van Tamelen, J. Am. Chem. Soc. 99, 3526 (1977)

98. A. Kraszewski und J. Stawiński, Tetrahedron Lett. 1980, 2935

99. R.I. Zhdanov u. S.M. Zhenodarova, Synthesis 1975, 222

100. V. Amarnath, Chem. Rev. 77, 183 (1977)

101. P.T. Gilham und H.G. Khorana, J. Am. Chem. Soc. 80, 6212 (1958)

102. H.G. Khorana, J.P. Vizsolyi und R.K. Ralf, J. Am. Chem. Soc. 84, 414 (1962)

103. R. Lohrmann und H.G. Khorana, J. Am. Chem. Soc. 88, 829 (1966)

104. Yu.A. Berlin, O.G. Chakhmakhcheva, V.A. Efimov, M.N. Kolosov und V.G. Korobko, Tetrahedron Lett. 1973, 1353

105. E. Uhlmann und W. Pfleiderer, Tetrahedron Lett. 1980, 1181

106. D.G. Knorre, A.V. Lebedev, A.S. Levina, A.I. Rezvukhin und V.F. Zarytova, Tetrahedron 30, 3073 (1974)

107. G. Weinmann und H.G. Khorana, J. Am. Chem. Soc. 84, 4329 (1962)

108. C.D. Warren, Nasir-ud-Diu und R.W. Jeanloz, Carbohydr. Res. 64, 43 (1978)

109. E.J. Corey, K. Archiw und J.A. Katzenellenbogen, J. Am. Chem. Soc. 91, 4318 (1969)

110. St. Hanessian und P. Lavalee, Can. J. Chem. 55, 562 (1977)

111. S.J. Perkin, L.N. Johnson, D.C. Phillips und R.A. Dwek, Carbohydr. Res. 59, 19 (1977)

112. Zusammenfassung: K. Heyns, Fortschr. Chem. Forsch. 11, 285 (1969)

113. S.A. Barker, E.-J. Bourne, J.G. Fleetwood und M. Stacey, J. Chem. Soc. 1958, 4128

114. Ch. Naydowski, Diplomarbeit Universität Bochum 1979

115. B. Wietfeld, unveröffentlichte Ergebnisse

116. T. Usui, N. Yamaoka, K. Matsuda, K. Tuzimura, H. Sugiyama und S. Seto, J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 1973, 2425

117. A.S. Shashkov, A.Ju. Evstigneev und V.A. Derevitskaya, Carbohydr. Res. 72, 215 (1979)

118. E.J. Corey und T. Hase, Tetrahedron Lett. 1979, 335

119. T. Fukuyama, C.-L.J. Wang und Y. Kishi, J. Am. Chem. Soc. 101, 259, 260, 262 (1979)

120. N.K. Mathson und S.J. Angyal, J. Chem. Soc. 1952, 1135

121. vgl. hierzu Kapt. II. 1. a) S.14 dieser Arbeit

122. P. Place, M.-L. Roumestant und J. Gore, Bull. Soc. Chim. Fr. 1976, 169

123. J. Gore, P. Place und M.-L. Roumestant, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1973, 821

124. C.R. Johnson und G.A. Dutra, J. Am. Chem. Soc. 95, 7777, 7783 (1973)

125. A.K. Bose und B. Lal, Tetrahedron Lett. 1973, 3937

126. St. Hanessian, M.M. Poupipom und P. Lavalee, Carbohydr. Res. 24, 45 (1972)

127. P.J. Garegg und P. Samuelsson, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 978

128. M.E. Jung und P.L. Ornstein, Tetrahedron Lett. 1977, 2659

129. M.E. Jung und M.A. Lyster, J. Org. Chem. 42, 3761 (1977)

130. R.W. Brinkley und D.G. Hehemann, J. Org. Chem. 43, 3244 (1978)

131. G. Siewert und O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. 720, 161 (1968)

132. R. Ranganathan, Tetrahedron Lett. 1977, 1291

133. E.J. Corey und C.U. Kim, J. Am. Chem. Soc. 94, 7586 (1972)

134. L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel und G. Klahre, Chem. Ber. 92, 2499 (1959); vgl. auch L. Horner, W. Klink und H. Hoffmann, Chem. Ber. 96, 3133 (1963)

135. W.S. Wadsworth und W.D. Emmons, J. Am. Chem. Soc. 83, 1733 (1961)

136. J. Wolinsky und K.L. Erickson, J. Org. Chem. 30, 2208 (1965)

137. D. Kritcheosky und M.R. Kirk, Arch. Biochem. Biophy. 35, 346 (1952)

138. B. Dobinson und A.B. Foster, J. Chem. Soc. 1961, 2338

139. A.B. Foster, A.H. Haines, J. Homer, J. Lehmann und L.F. Thomas, J. Chem. Soc. 1961, 5005

140. W.H. Davies, J.M. Heilbron und W.E. Jones, J. Chem. Soc. 1934, 1232

141. L. u. A. Kofler, Thermo-Mikro-Methoden, 3.Aufl., Weinheim 1954, S. 428

142. C.N. Joo, T. Shier und M. Kates, J. Lip. Res. 1968, 782; vgl. auch J. Albaiges, J. Borbon und P.Salagre, Tetrahedron Lett. 1978, 595

143. C.P.J. Glaudemans und H.G. Fletcher Jr.; Meth. Carbohydr. Chem. Vol VI, 373 (1972)

144. D.R. Martin und P.J. Dizzolato, J. Am. Chem. Soc. 72, 4584 (1950)

145. P. Adams, V. Vvorhees und R.L. Shriner, Org. Syn. Coll. Vol I, 463 (1944)

146. K. Heyns und M. Beck, Chem. Ber. 90, 2443 (1957)

147. A.K. Mitra und P. Karrer, Helv. Chim. Acta 38, 2 (1955).

Lebenslauf

4. September 1953	geboren in Essen/Ruhr Vater: Dr. Werner Schubert o. Professor der Wirtschaftswissenschaft Mutter: Ursula Schubert geb. Op de Laak
1960-1964	Besuch der ev. Volksschule in Lintorf
1964-1967	Besuch der Otto Kühne Schule, Pädagogium Bad Godesberg
1967-1972	Besuch der Theodor-Heuss-Schule in Ratingen Abiturabschluß: April 1972
1972-1973	Ableistung des Grundwehrdienstes in Düsseldorf, Starnberg-Maxhoff und Hilden; Entlassung: Sept. 1973 als Fähnrich d.R.
Wintersemester 1973	Beginn des Chemiestudiums an der Philipps-Universität zu Marburg; Vordiplom 1.April 1976
Sommersemester 1976	Beginn des Hauptstudiums an der Ruhr-Universität Bochum
Oktober 1977 und April 1978	Diplomprüfungen
Mai-Oktober 1978	Anfertigung der Diplomarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Welzel über "Versuche zur Synthese von Partialstrukturen des Moenomycin A".
Februar 1979-März 1981	Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

D. GRÄBNER
DISSERTATIONS U. OFFSETDRUCKEREI

Gotenstraße 3
8602 Altendorf bei Bamberg
Telefon: 09545/8791